FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 **THÈSE** N° 88

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean PARAF

Né le 11 Janvier 1888 à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris.

LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

Travail du Laboratoire du Professeur Léon BERNARD,

Président : M. LÉON BERNARD, *Professeur.*

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
Louis ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1919

LAC LIBRARY

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR M. POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie	NICOLAS
Médecine opératoire	Pierre DUVAL
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	N.
Bactériologie	BEZANCON
Pathologie interne	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Médico-Chirurgicale	CUNEO
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD, ACHARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET, QUENU, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	JEANNIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LABBE (Henri)	MULON	SCHWARTZ (A
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUILLAIN	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

77407

A Monsieur le Professeur agrégé A. NETTER

Médecin de l'Hôpital Trousseau.
Membre de l'Académie de Médecine.

A Monsieur le Professeur Maurice NICOLLE

Professeur à l'Institut Pasteur.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Externat.

MM. le Professeur LANDOUZY (hôpital Laënnec, 1908-1909) (in memoriam).
le Professeur RECLUS (Hôtel-Dieu, 1908-1909) (in memoriam).

Internat provisoire.

MM. le Docteur HUDELO (hôpital Broca, 1910).
le Professeur Léon BERNARD (hôpital Laënnec, 1910-1911).
le Docteur CHEVASSU (clinique Necker, 1911-1912).
le Docteur TRIBOULET (hôpital Trousseau, 1912-1913).
le Docteur A. NETTER (hôpital Trousseau, 1912-1913).

Internat.

MM. le Professeur Léon BERNARD (hôpital Laënnec, 1913-1914).
le Docteur BÉCLÈRE (hôpital St-Antoine, 1914).
le Docteur P. NOBÉCOURT (Maternité, 1919...).
le Docteur J. A. SICARD.

le Professeur Fernand BEZANÇON.
le Docteur A. FLORAND.
le Docteur P. HALBRON.
MM. les Docteurs LAIGNEL-LAVASTINE, RIBIERRE, LŒPER, RIBADEAU-DUMAS, LORTAT-JACOB, PH. PAGNIEZ, B. WEILL-HALLÉ, P. RAVAUT, SALOMON.
MM. le Docteur V. WALLICH.
les Docteurs A. SCHWARTZ, HEITZ-BOYER.
le Docteur F. TERRIEN.
le Docteur Léon FREY.

A MON AMI LE DOCTEUR ROBERT DEBRÉ
avec la collaboration de qui ce travail a été fait.

HISTORIQUE

Jusqu'à ces dernières années, la sérothérapie antigonococcique n'a été que relativement peu utilisée en thérapeutique humaine.

Les premiers essais remontent à 1897. Cette année, Christmas, à la suite des recherches de Wassermann, de Nicolayssen, de Scholtz et Cantani sur les toxines gonococciques, étudie les effets des injections de poison microbien dans la substance cérébrale du cobaye et du lapin. Cet auteur le premier, recherche l'action antitoxique et neutralisante du sérum d'animaux immunisés contre cette toxine.

Ces expériences furent confirmées dans leur ensemble par les travaux de Wassermann, de Wertheim, de Mendez et Calvino; mais alors que Christmas pensait que la toxine gonococcique appartenait au groupe des poisons diffusibles, aux exotoxines comme les toxines diphtérique ou tétanique, les travaux de ces derniers auteurs en particulier ceux de Wassermann, montrèrent qu'il s'agissait au contraire d'un poison contenu dans le corps microbien lui-même, où il se trou-

vait à l'état de protéine bactérienne, d'une endotoxine adhérente, ne diffusant pas dans les milieux de cultures.

Ce n'est qu'en 1906 que ces idées reçoivent une application pratique : Rogers et Tory, d'une part, Bruck d'autre part, font les premières tentatives d'application de la sérothérapie antigonococcique à l'homme. Ces auteurs préparent un sérum par injections de cultures de gonocoques dans le péritoine de lapins. Ils n'utilisent que du sérum frais dont ils ont vérifié sur le jeune lapin l'action antitoxique. Employé en injections sous-cutanées de 2 à 40 centimètres cubes, ce sérum n'a aucune action favorable, sur l'évolution de l'urétrite et de la vaginite. Les résultats seraient meilleurs pour la thérapeutique des autres complications de la gonococcie et en particulier de l'arthrite, l'orchi-épididymite et la salpingite. Il faut noter que les sujets traités par ces auteurs ont présenté des accidents locaux assez sérieux (phlegmon, abcès) attribués par Rogers à la toxicité du sérum de lapin.

La technique de Rogers et Tory a été utilisée par Parke et Davis (de Londres) qui ont préparé un sérum antigonococcique en injectant à des chevaux, par voie intrapéritonéale puis par voie veineuse, des cultures de plusieurs échantillons de gonocoques d'abord chauffées, puis vivantes. Ils font en tout 7 à 8 injections hebdomadaires de 1, puis 2, puis 3 cultures.

Ils vérifient au moyen de l'agglutination la valeur de leur sérum.

Ce sérum a été utilisé par de nombreux auteurs surtout en Amérique.

Gayler, Uhle et Mac Kinney obtiennent, avec le sérum de Rogers et Tory, des résultats absolument analogues : Sur 23 cas d'urétrite, l'action du sérum employé en injections sous-cutanées est nulle. Mais ils enregistrent par contre de très bons résultats dans 6 cas d'arthrite. Parshe et Swinburne traitent avec le sérum de Parke et Davis, 29 cas de rhumatisme blennorragique avec 25 fois des résultats favorables. Les guérisons observées par ces auteurs n'ont été obtenues qu'après un traitement prolongé de plus d'un mois; dans la moitié des cas, les auteurs se contentent, à défaut de guérisons, d'améliorations notables.

Herbst n'obtient par contre aucun effet dans 19 cas d'urétrite, une seule amélioration dans 6 cas d'épididymite, aucun résultat chez 6 malades atteints d'arthrite aiguë. Leshnew publie 9 cas d'épididymite améliorés ou guéris par les injections sous-cutanées de sérum. A 41 malades atteints d'arthrite (28 aiguës et 13 chroniques), il injecte tous les deux jours 4 centimètres cubes de sérum. Dans les formes aiguës, il observe un raccourcissement de la période fébrile mais aucune action nette sur l'évolution générale de la maladie. Dans les formes chroniques, le résultat est nul.

Muro, Moore et Plumer, Rosenthal publient en 1908 des observations assez peu convaincantes. La plupart de ces auteurs recommandent l'emploi de doses assez fortes de sérum et admettent qu'il n'agit que dans les formes généralisées de la blennorragie. Même dans ces cas, les injections de sérum sont d'ailleurs d'une efficacité douteuse.

L'année suivante, Ziegler rapporte 6 cas d'arthrites guéries par les injections sous-cutanées de sérum. Les malades observés par Damforth et Stellwagen ont été seulement améliorés par le traitement.

Schiele et Dorbeck traitent par injections sous-cutanées un malade atteint d'urétrite et d'endocardite gonococcique. L'endocardite rétrocède rapidement après 3 injections de 3 centimètres cubes; l'urétrite par contre ne fut nullement influencée.

Abuloff obtient des résultats aussi peu satisfaisants : il n'observe qu'une influence favorable sur les douleurs dans les arthrites chroniques. P. Wæber traite avec d'aussi mauvais résultats 7 cas de vulvo-vaginite.

Devant les résultats imparfaits obtenus avec le sérum de Parke et Davis, Heinemann et Gaterwood ont essayé de concentrer le sérum avant de l'injecter à l'homme. Ils précipitent après traitement par le sulfate d'ammoniaque les globulines du sérum au moyen d'acide acétique et filtrent sur papier. Le précipité est lavé et redissout dans une solution de carbonate de soude. La solution de globuline est enfin dialysée. Ils obtiennent ainsi un sérum dont l'index opsonique est très élevé (6 fois supérieur à celui du sérum non concentré); cependant les injections sous-cutanées de ce sérum ont un effet nul.

En 1911, Fisichella prépare à Berne un autre sérum antigonococcique, par injections intra-veineuses à des chevaux, de cultures de gonocoques. Ce sérum contient des anticorps décelables par la déviation du complément et la recherche des précipitines. Il n'exerce cepen-

dant qu'une influence très contestable en injections sous-cutanées, n'ayant aucune action sur les urétrites et n'agissant que sur les symptômes généraux des complications (fièvre, état général). Les résultats obtenus par Define, Nakano, Poloubogatioff sont aussi variables.

C'est également ce qu'observe Ciuffo à Milan qui avec un sérum préparé suivant la même technique obtient de bons résultats (disparition des douleurs, guérison en une semaine), dans le traitement de l'orchi-épididymite. Il est vrai qu'il associe au traitement sérothérapique le traitement classique ordinaire (repos, applications chaudes) et on sait l'heureuse influence de ce traitement simple sur la douleur de l'épididymite. De même, il pratique en même temps des injections intra-urétrales de protargol et des instillations locales de sérum. Il faut noter que cet auteur le premier recommande le traitement sérothérapique local de la gonococcie.

Beyau en Angleterre, Colombo à Rome utilisent le sérum en injections sous-cutanées dans le traitement de l'ophtalmie gonococcique et n'en observent aucune action nette. Colombo obtiendrait des meilleurs résultats en associant les instillations conjonctivales de sérum à celles de nitrate d'argent.

En 1913, Demskaya à Saint-Pétersbourg obtient un sérum antigonococcique par injections de microbes morts, à des moutons et à des chèvres. Ce sérum contient des précipitines, des agglutinines et des sensibilisatrices. Il n'observe avec ce sérum que des résultats variables et conclue que l'action du sérum est manifeste mais incomplète, les gonocoques ne disparaissant pas des sécré-

tions. Dans 3 cas de rhumatisme, il obtient la disparition rapide des douleurs. Chez 4 femmes atteintes de vulvo-vaginite, 5 hommes atteints d'urétrite, il obtient des résultats tout à fait incomplets.

Ainsi le sérum antigonococcique a pu être préparé de bien des façons différentes, mais tel qu'il a été employé jusqu'à présent, c'est-à-dire en injections sous-cutanées il n'a donné aucun résultat probant dans le traitement de la blennorragie. Tous les auteurs s'accordent à proclamer l'inefficacité complète du sérum sur l'urétrite et la vulvo-vaginite. Au cours des complications de la blennorragie, arthrite, orchi-épididymite il a permis à quelques auteurs d'obtenir des résultats plus satisfaisants. Mais dans la plupart de ces cas, la lenteur et l'inconstance des effets thérapeutiques qui ne modifient souvent que peu le tableau clinique de la maladie, l'association fréquente avec d'autres traitements empêchent de conclure de ces observations à l'efficacité réelle du sérum et l'abandon de cette thérapeutique semble justifié.

En réalité, nous croyons que c'est d'une part à un mode de préparation imparfait, d'autre part à un mode d'application défectueux qu'il faut imputer l'échec de la sérothérapie antigonococcique.

* * *

Comme il n'existait en France aucun sérum antigonococcique on fut tenté d'appliquer le sérum antiméningococcique au traitement de la blennorragie. Pissavy et Chauvet traitent les complications de la blennorragie,

et en particulier le rhumatisme gonococcique aigu, par le sérum anti-méningococcique. Ils pensaient que les affinités très grandes existant entre le gonocoque et le méningocoque pouvaient justifier cet essai thérapeutique : les résultats obtenus dans deux cas (une guérison et une amélioration) leur parurent satisfaisants.

Par la suite, un certain nombre d'auteurs relatent également quelques observations favorables (Le Masson, Uteau, Vigot, Noguès, Heitz-Boyer, Salles, Pissavy et Rendu, Schmutz, Malleterre).

Mais les conclusions optimistes de ces auteurs ne nous paraissent pas pouvoir être admises sans réserves. En effet, la plupart de ces malades ont été injectés tardivement, après que d'autres traitements avaient déjà été tentés ; l'amélioration porte surtout sur les symptômes subjectifs (douleurs) et n'a été obtenue le plus souvent, qu'après un nombre considérable d'injections.

Les observations d'urétrites considérées comme guéries par le sérum antiméningococcique (Vigot, Salles) ne sont guère convaincantes, l'amélioration ne portant que sur les douleurs, et l'écoulement persistant. Dans le traitement de l'orchi-épididymite qui fait l'objet de la thèse de Schmutz, c'est surtout sur les phénomènes subjectifs qu'agirait la thérapeutique ; l'induration et la congestion disparaissent plus lentement et dans l'ensemble, l'évolution des cas traités par le sérum antiméningococcique, nous paraît peu différente des cas soumis au traitement classique.

Dans le traitement du rhumatisme gonococcique, les auteurs signalent surtout l'action analgésiante du sérum ;

la température est irrégulièrement modifiée; les autres symptômes sont généralement peu influencés.

En somme, l'action du sérum antiméningococcique sur les localisations de l'infection gonococcique ne nous paraît pas démontrée par l'ensemble des observations publiées.

Marfan et R. Debré ont d'ailleurs appliqué ce traitement à une fillette atteinte de septicémie gonococcique sans en obtenir aucun résultat : de nombreux auteurs qui n'ont pas cru devoir publier leurs observations ont également traité sans succès des malades atteints de différentes formes de blennorragie.

Cet échec est du reste facile à expliquer. Nous insisterons plus loin sur les différences qui existent entre le gonocoque et le méningocoque, en particulier au point de vue de leurs propriétés antigènes, et il est difficile d'admettre à priori qu'un sérum antiméningococcique qui n'agit que sur certains méningocoques puisse influencer le gonocoque, germe tout à fait différent. Nous avons pu prouver d'autre part par des expériences sur l'animal que le sérum antiméningococcique n'agissait aucunement sur les lésions déterminées par le gonocoque. On lira ces expériences plus loin.

* * *

Aussi cette méthode est-elle peu utilisée actuellement. Cet abandon s'oppose à la faveur dont jouit la vaccinothérapie antigonococcique.

Depuis les recherches fondamentales de Wright et

de Bruck, les études de Nicolle et Blaizot, de Besredka, de Sézary et Demonchy ont perfectionné cette méthode, qui entre les mains de Cruveilhier, Remlinger, Netter, Dopter notamment a fourni d'excellents résultats.

De nombreux vaccins ont été préconisés pour combattre l'infection gonococcique. L'*artigon* de Bruck a dû être abandonné à cause des fortes et pénibles réactions qu'il provoquait. Le vaccin de Besredka est un « virus-vaccin » sensibilisé, c'est-à-dire une émulsion de gonocoque atténué par contact avec un sérum antigonococcique; avec ce vaccin Cruveilhier pratique 7 à 10 injections accompagnées le plus souvent de douleurs, d'érythème et de fièvre plus ou moins forte. Employé seul dans l'urétrite, il n'a aucune action. Au cours du rhumatisme gonococcique, c'est surtout sur les formes chroniques que la médication serait efficace. Nicolle et Blaizot se sont efforcés de créer un vaccin stable et atoxique : c'est une émulsion dans une solution de fluorure de sodium, de gonocoques et de « synocoques », germes rencontrés souvent dans le pus blennorragique.

De nombreux médecins ont utilisé ce vaccin contre les différentes manifestations de la blennorragie et ont obtenu des résultats variables. Nicolle et Blaizot prétendirent avoir obtenu des guérisons d'ophtalmie blennorragique en 3 à 10 jours, guérisons que ne constatèrent plus aucun auteur, et notamment Morax. Des orchites ont été guéries en 4 à 6 injections, c'est-à-dire après 10 à 20 jours de traitement.

Dans les cas de rhumatisme gonococcique, la guérison a été obtenue au bout de 8 injections au plus, pra-

tiquées tous les 4 jours. Enfin ils auraient obtenu de rapides améliorations dans le traitement d'urétrites aiguës ou chroniques.

Par la suite, des résultats moins encourageants furent publiés de tous côtés. Maublanc (de Clermont-Ferrand) observe les réactions violentes auxquelles donnent souvent lieu les injections vaccinales. Les résultats qu'il a obtenus ayant été des plus variables l'auteur se demande si certains succès ne sont pas dûs à ce qu'on a appliqué la vaccinothérapie au moment même où la maladie était en voie de guérison.

En Belgique, Wiener, Dehaegel, Louis Dubois, Delacroix de Loster, Smeth ont expérimenté le vaccin avec des résultats nuls pour la prostatite et l'urétrite, médiocres pour l'orchite.

Siredey n'obtint aucun résultat dans un cas de bartholinite. Le Professeur Delbet signale des insuccès (3 cas d'orchite et 1 cas de rhumatisme blennorragique).

Dans les nombreuses observations d'arthrites publiées dans la thèse de Salles, la guérison n'a été le plus souvent obtenue qu'à la suite d'un traitement prolongé pendant plusieurs mois, et les résultats du traitement sont, dans ces conditions, d'interprétation difficile.

Dernièrement, M. Sézary appliquant à la préparation du vaccin antigonococcique la méthode qui lui avait donné de si heureux résultats pour la fabrication du vaccin antityphique, a préparé un lipovaccin gonococcique qui a été appliqué avec succès par Demonchy au traitement de différentes localisations du gonocoque.

Il semble bien que la vaccinothérapie a donné quel-

ques bons résultats dans le traitement des complications de la blennorragie, mais elle est loin de pouvoir guérir toutes les manifestations de l'infection gonococcique. Les échecs de cette thérapeutique sont fréquents en particulier dans le rhumatisme blennorragique et son action est limitée par ses partisans eux-mêmes à certaines localisations, et à certaines formes de la maladie.

Aussi à côté du traitement de la gonococcie par les vaccins, un vaste champ reste-t-il ouvert à l'action d'une bonne sérothérapie correctement appliquée.

ÉTUDE GÉNÉRALE DE L'INFECTION GONOCOCCIQUE

L'échec de la sérothérapie antigonococcique telle qu'elle a été pratiquée jusqu'alors, s'explique aisément par l'étude du mécanisme de l'infection gonococcique.

En effet, ainsi que l'avait déjà établi Wassermann, le gonocoque n'agit pas par une toxine diffusible; les lésions qu'il produit sont dues à l'action même du microbe, grâce à la mise en liberté de ses poisons, adhérents au corps microbien lui-même. Son action pathogène est bien différente de celle du bacille diphtérique ou du bacille tétanique qui secrètent une toxine qui se répand dans l'organisme, mais est par contre tout à fait analogue à celle du méningocoque qui possède déjà tant d'affinités avec le diplocoque de Neisser.

On sait en effet combien sont accentuées les ressemblances entre le gonocoque et le méningocoque.

L'aspect morphologique du microbe est absolument analogue; lorsqu'on pratique l'examen sur lames colorées de pus provenant d'une urétrite ou d'une vulvite blennorragique, on y constate la présence de germes qui ont

les caractères morphologiques du diplocoque de Weichselbaum dans le pus d'une méningite cérébro-spinale. Le gonocoque comme le méningocoque est un diplocoque en grain de café dont les éléments se regardent par le hile, parfois disposés en tétrades (quoique moins souvent que le méningocoque), ne formant jamais de chaînettes. Bien souvent, il est inclus dans les leucocytes et il mérite autant et plus que le méningocoque le qualificatif d'intracellulaire. Sa réaction vis-à-vis de la méthode de Gram est aussi étroitement négative que celle du diplocoque de la méningite.

Les caractères culturaux de ces deux germes sont bien voisins. La même fragilité les caractérise l'un et l'autre. Il est encore plus difficile de cultiver le gonocoque sur gélose simple que le méningocoque. Au premier ensemencement, ils ne poussent bien l'un et l'autre que sur gélose ascite, ou sur les différents milieux albumineux dont nous reparlerons; leur faible vitalité exige des repiquages très rapprochés. L'aspect des cultures de ces deux germes est à peu près identique; tout au plus peut-on noter dans certains cas que les colonies de gonocoques sont moins abondantes, plus petites, moins régulièrement arrondies et un peu moins visqueuses que les cultures de gonocoques. Papin et Stévenin ont en outre observé que les colonies de gonocoques ne donnaient pas, à l'examen microscopique le « piqueté » qui est constant avec le diplocoque de Weichselbaum. Koch, Netter et Debré ont également remarqué que sur bouillon ascite, les gonocoques se développent surtout au fond du tube et sur sa paroi formant un dépôt gris jaunâtre

qui après agitation se répand dans le liquide qui devient uniformément trouble, tandis que le méningocoque qui pousse uniformément dans le milieu de culture forme un léger dépôt grisâtre, qui ne se dissout pas après agitation. Examinées au microscope après coloration, les colonies ont le même aspect irrégulier composées qu'elles sont d'éléments de grosseur différente.

Méningocoques et gonocoques sont aussi fragiles l'un que l'autre, dès qu'ils sont extraits de l'organisme.

Quant à l'épreuve habituelle de la fermentation des milieux sucrés, elle est avec le diplocoque de Neisser, assez décevante, comme nous avons pu le vérifier avec les nombreux échantillons que nous avons étudiés. Certaines races de gonocoques ne font fermenter que maltose ; d'autres font fermenter maltose et glucose comme le méningocoque ; d'autres ne font fermenter que glucose; d'autres enfin présentent suivant l'âge de la culture, des variations telles que la réaction perd toute valeur.

Enfin les recherches d'agglutination avec les sérums antigonococciques et antiméningococciques donnent des résultats particuliers bien mis en évidence par M. M. Nicolle. Le sérum antiméningococcique agglutine fréquemment le gonocoque. Mais le sérum antigonococcique n'agglutine pas le méningocoque, il n'agit pas davantage sur les gonocoques. Par contre, après traitement par l'acide chlorhydrique (Méthode de Porgès modifiée par M. Nicolle), les méningocoques comme les gonocoques deviennent tous sensibles au sérum antigonococcique, ce qui montre encore l'affinité entre ces deux germes et les antigènes communs qu'ils contiennent.

Ainsi, à un premier examen, il apparaît que le méningocoque et le gonocoque sont très voisins l'un de l'autre et on serait tenté de rapprocher d'une façon très étroite ces deux germes pathogènes. Cependant une étude plus approfondie des faits permet de les différencier.

Par l'agglutination pratiquée sur des émulsions non modifiées, on peut aisément reconnaître les méningocoques, toujours sensibles au sérum antiméningococcique et insensibles au sérum antigonococcique, des gonocoques toujours insensibles au sérum antigonococcique (Maurice Nicolle). La méthode de Porgès, qui rend dans la règle les méningocoques insensibles vis-à-vis de leurs agglutinines spécifiques, confère inversement aux gonocoques une parfaite sensibilité vis-à-vis de l'agglutinine homologue, différence importante entre les deux espèces si voisines sous bien des rapports. L'épreuve de la saturation des agglutinines (Dopter) permet également de distinguer gonocoque et méningocoque. Saturé par le méningocoque, le sérum antiméningococcique n'agglutine plus aucun des germes; saturé par le gonocoque, il agglutine le méningocoque mais n'a plus d'action sur le gonocoque.

D'ailleurs, l'inoculation à cinq sujets au niveau de l'urètre de cultures de méningocoques n'a pas produit la moindre urétrite (Zupnik), alors que l'inoculation de gonocoques peut être considérée comme capable de provoquer à coup sûr un écoulement blennorragique. De même, nous avons pu constater que, contrairement à ce qui arrive avec le gonocoque, l'injection de ménin-

gocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin ne provoque aucun trouble.

On peut exprimer les ressemblances et les différences entre les espèces microbiennes en disant que les méningocoques et les gonocoques possèdent des antigènes communs dans un groupement spécial, dans un état physique particulier (M. Nicolle).

*
* *

Mais contre des germes si voisins, une méthode thérapeutique analogue ne doit-elle pas être employée et les procédés de sérothérapie qui ont donné des résultats si remarquables contre le méningocoque ne peuvent-ils être suivis d'effets analogues, appliqués au gonocoque?

Cette méthode sérothérapique locale a bien été mise en lumière dans la pratique de la sérothérapie antiméningococcique, par les recherches de S. Flexner. Dans le traitement de la méningite cérébro-spinale, inoculer sous la peau le sérum antiméningococcique comme on le pratique pour le sérum antidiphtérique, c'est faire œuvre vaine.

« Les résultats déplorables de Schultz (de Posen), Lévy (d'Essen), Charlotte Muller (Zurich), Kramer (de Ratibor), Currie et Mac Gregor (d'Edimbourg) l'ont si bien démontré que Matthes et Hochhaus concluaient à l'inutilité du traitement sérique. Après ces échecs, en tous points analogues aux insuccès de la sérothérapie antigonococcique telle qu'elle a été employée, tout traitement sérique de la méningite cérébro-spinale aurait été abandonné, si Flexner n'avait pas démontré par ses

expériences sur le singe, la nécessité d'injecter le sérum dans le canal rachidien » (Netter et R. Debré).

Après avoir réussi à déterminer chez le singe, par injections intrarachidiennes d'une forte émulsion de méningocoques, une méningite révétant l'aspect clinique de la méningite de l'homme et se terminant par la mort, Flexner démontra que les injections sous-cutanées et intraveineuses de sérum antiméningococcique étaient absolument sans effet sur l'évolution de cette méningite expérimentale. Par contre, l'injection locale, intrarachidienne de sérum faite de 24 à 36 heures après l'inoculation microbienne amène la guérison dans tous les cas.

Dans une série d'expériences, Netter et R. Debré, R. Debré et Lemaire, donnèrent une explication physiologique de ce fait expérimental. Ils démontrèrent qu'injecté sous la peau et dans les veines, le sérum ne pénètre pas dans les méninges et ne peut par conséquent exercer aucune action sur le méningocoque.

Chez un grand nombre d'enfants ayant reçu une injection préventive de sérum antidiphtérique. R. Debré pratiqua des ponctions lombaires à des intervalles variables (de quelques minutes à quelques jours après l'injection), et y rechercha la présence de sérum de cheval au moyen de la méthode des précipitines. Jamais il n'obtint de réaction nette, parfois seulement des réactions douteuses. Quand les méninges sont normales, jamais il ne passe donc de quantités dosables d'albumine hétérogéne dans le sac arachnoïdo-péimérien après une injection sous-cutanée, il est possible

toutefois qu'il en passe des quantités infinitésimales.

Les recherches expérimentales confirmèrent ces résultats. Ces auteurs injectèrent à des chiens une quantité convenable de sérum antitétanique, prélevèrent chez ces animaux le liquide céphalo-rachidien. Ils recherchèrent par injection à la souris s'il contenait de l'antitoxine tétanique. Ils ne purent déceler dans le liquide céphalo-rachidien des propriétés antitoxiques que mille fois moins fortes que celles du sérum sanguin.

Amoss et Eberson ont obtenu des résultats à peu près identiques en recherchant les agglutinines du liquide céphalo-rachidien après injection intraveineuse de sérum. Elles n'apparaissent que tardivement en petite quantité et de façon tout à fait éphémère, même dans le cas où les méninges sont irritées par l'existence d'une méningite.

Ainsi que le dit Flexner dans son travail sur la sérothérapie spécifique locale « Les processus pathologiques sont essentiellement locaux. Les microbes pathogènes n'attaquent pas en même temps tous les organes et le problème consiste moins à rechercher des agents thérapeutiques nouveaux qu'à les porter dans l'intimité même des lésions au contact des microbes et de leurs endotoxines ».

Aussi dans le traitement de la méningite cérébro-spinale est-il nécessaire d'injecter le sérum dans l'espace arachnoïdo-pie-mérien. En outre l'étude clinique de cette maladie a montré que le sérum doit être injecté aussitôt que possible, dès le début de l'infection. Son efficacité diminue s'il est injecté plus tard; il doit être

injecté à fortes doses répétées. Les beaux succès obtenus par la sérothérapie antiméningococcique employée suivant ces règles nous ont encouragé à appliquer ces principes au traitement de l'infection gonococcique par un sérum spécifique.

L'INFECTION GONOCOCCIQUE EXPÉRIMENTALE

Avant d'appliquer à l'homme la sérothérapie antigonococcique, utilisée d'après les principes que nous avons énoncés au chapitre précédent, il nous parut nécessaire de contrôler sur l'animal le bien-fondé de nos suppositions, et de vérifier l'efficacité de notre thérapeutique.

Il nous fallait donc réaliser chez l'animal une infection expérimentale à gonocoques à évolution toujours identique à elle-même qui nous permit de titrer l'activité du sérum, pour n'appliquer à l'homme, qu'un sérum ayant déjà fait sur l'animal ses preuves d'efficacité.

Jusqu'à présent, tous les auteurs qui ont tenté de déterminer chez l'animal une infection gonococcique expérimentale n'ont obtenu que des résultats négatifs ou incertains. Non seulement, il a été impossible de provoquer chez l'animal, par inoculation de microbes, une infection reproduisant le tableau clinique d'une des manifestations de la gonococcie chez l'homme, mais

cette inoculation de gonocoques n'a provoqué chez l'animal le plus souvent aucun trouble sérieux.

L'inoculation urétrale à des jeunes cobayes, à des jeunes chiens et à des jeunes singes (Jos. Koch et Sieskind), de grosses quantités de pus blennorragique ne provoque qu'une légère inflammation fugace.

Neisser, Leistikow, Krause et Bumm, Morax, Nicolayssen, Morax et Elmassian, de Christmas, Schaeffer, Jadasson ne parviennent pas à reproduire la conjonctivite blennorragique par instillations conjonctivales de pus ou de culture de gonocoques. Tout dernièrement, Besse et Christides n'obtiennent aucun résultat en injectant une culture de gonocoques dans la cavité utérine de cobayes ou en leur en frictionnant le col utérin.

Wertheim, par inoculations intrapéritonéales à des souris blanches, de cultures de gonocoques sur gélose, provoque une péritonite mortelle, mais dans le pus de laquelle il est impossible de découvrir des gonocoques virulents. Nicolayssen obtient des résultats analogues : par passages successifs, il ne parvient pas à augmenter la virulence des germes. Hallé et Veillon, Maslakowsky, Mostaleni font des expériences identiques. Cependant, dans un cas, l'ensemencement du sang du cœur donna une culture de gonocoques. La culture de la rate demeura négative.

Wildbolz, Morax, Jundelli, Scholtz découvrirent également dans certaines de leurs expériences le gonocoque dans le sang du cœur après inoculation intrapéritonéale de microbes. Mais les microbes sont toujours injectés en quantités considérables dans toutes ces expériences,

et on ne peut vraiment parler dans ces cas de maladie expérimentale.

Par injections intrapleurales et intrapéricardiques, Jundelli obtient chez le jeune cobaye et le jeune lapin des lésions caséeuses. Pizzini observe une pleurésie séro-fibrineuse, 3 jours après une injection intrapleurale de gonocoques.

Les injections sous-cutanées de diplocoques de Neisser ne provoquent aucun trouble local ou général, qu'on injecte simplement des cultures émulsionnées dans l'eau physiologique. (Jundelli, Joseph Koch) ou dans du sable fin (Steinschneider et Schaeffer).

Pompeani ne détermine aucun trouble par injections intra-veineuses à des lapins; il ne trouve le gonocoque dans le sang que pendant 48 heures après l'injection. Finger, Ghon et Schlagenhaüfer, Nicolayssen Sorrentino provoquent par injections intra-articulaires de germes à des lapins et à des chiens des inflammations des jointures, mais il est impossible de découvrir de gonocoques dans l'exsudat articulaire.

Les recherches que nous avons poursuivies avec R. Debré ont confirmé pleinement les tentatives des autres expérimentateurs : l'inoculation de gonocoques dans le péritoine de cobayes jeunes, même en faisant varier de plusieurs manières les conditions de l'expérience ne sont suivies qu'exceptionnellement de péritonite. Comme nous avons pu le vérifier, il n'y a jamais de pullulation des germes, même dans les heures qui suivent l'injection. Ce caractère différentiel entre gonocoques et méningocoques déjà observé par Ritchie est

intéressant à signaler. Le jeune chat, le lapin, qu'on fasse une injection sous-cutanée intra-veineuse, ou intra-péritonéale, n'ont jamais présenté aucun trouble important.

L'inoculation intra-péritonéale au singe ne détermine qu'un malaise passager.

* * *

Par contre, l'injection intra-oculaire au lapin nous a fourni des résultats satisfaisants : Des expériences que nous avons poursuivies depuis plusieurs années, en collaboration avec R. Debré, puis avec Félix Terrien et R. Debré nous ont montré que l'injection de gonocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin *, donnait lieu à une ophtalmie bien caractérisée.

Nous avons pu établir dans une série d'expériences les caractères cliniques et anatomiques de cette ophtalmie.

Technique. — L'animal sur lequel nous avons expérimenté est le lapin. Le choix de la race du lapin n'est pas indifférent.

Certains sujets appartenant à la race « Argenté de Champagne » ou « Bleu de Beuvraigne » présentaient des lésions oculaires plus graves et d'une guérison plus difficile que le lapin de clapier.

Nous nous sommes servis presque exclusivement, des

* Bruck, dans le traité de Kolle et Wassermann, signale, sans donner de détails et d'indications bibliographiques, des expériences poursuivies avec Meirowsky sur l'injection de gonocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin. Il nous a été impossible de retrouver le texte de ces auteurs.

deux races de gonocoques employés par M. M. Nicolle pour l'immunisation des chevaux. Pareille méthode nous permettait d'avoir une grande fixité dans nos expériences et d'étudier l'action des sérums homologues et hétérologues sur l'infection provoquée expérimentalement. La race la plus fréquemment employée est désignée ainsi : Gono. 9, la seconde race moins employée : Gono. 5. Les gonocoques injectés provenaient de cultures âgées de 48 heures sur gélose-ascite au 1/3. Dans quelques cas exceptionnels, nous avons employé des cultures sur gélose-sang humain (1 à 2 centimètres cubes de sang humain mélangé à 8 à 10 centimètres cubes de gélose, fondue à 45°-50°).

Une anse de culture bien émulsionnée dans 4 centimètres cubes d'eau salée (à 7 p. 1.000) constituait le matériel à injecter en quantités définies (avec un peu d'habitude on réalise des émulsions parfaitement comparables). Chez deux animaux nous avons injecté des gonocoques tués par la chaleur (séjour de 5 minutes au bain-marie à 80°). Pour pratiquer l'injection dans la chambre antérieure nous procédions de la façon suivante :

Après anesthésie du lapin au moyen de l'instillation dans le cul-de-sac conjonctival de quelques gouttes de la solution stérilisée de chlorhydrate de cocaïne à 5 p. 100, l'animal est immobilisé dans un appareil de contention et les culs-de-sacs sont lavés avec la solution de cyanure d'Hg à 0,10 centigrammes pour 1.000. Le globe est fixé tout contre le limbe tandis que l'aiguille fine en platine iridié de la seringue de Pravaz ou mieux

de Barthélemy, est enfoncée à 2 millimètres en avant du limbe scléro-cornéen, et parallèlement à la face antérieure de l'iris, près de la périphérie de cette membrane, afin d'éviter la blessure du cristallin.

On laisse écouler l'humeur aqueuse, puis la seringue de Barthélemy chargée de 4 dixièmes de centimètre cube de la dilution de culture est adaptée à l'aiguille et l'injection est poussée lentement dans la chambre antérieure. L'aiguille est alors rapidement retirée et en raison de l'exiguité de la piqûre et de son trajet oblique dans l'épaisseur de la cornée, c'est à peine si une ou deux petites gouttes du liquide injecté s'échappent au dehors.

Chaque série d'expériences comportait en général quatre animaux. Deux d'entre eux étaient ultérieurement traités par le sérum et les deux autres étant gardés comme témoins, nous laissions chez eux la maladie évoluer spontanément. Ce sont les signes présentés par ces animaux témoins — au nombre de 21 — que nous exposerons tout d'abord.

* * *

Symptomes. — Dans tous les cas, les symptômes ont été sensiblement identiques; sauf dans 4 cas, où les lésions ont été plus légères et dans 3 cas où elles furent plus graves que ne le comportait l'évolution habituelle : nous décrirons tout d'abord les signes observés chez les 14 animaux ayant présenté la forme clinique normale; 10 d'entre eux ont été infectés par la souche Gono. 9, et

4 d'entre eux par la souche Gono. 5. Les symptômes sont ceux d'une irido-choroïdite plastique, suppurative à forme subaiguë avec tendance à l'hypertonie. Nous étudierons successivement les altérations de l'iris et celles de la chambre antérieure, de la cornée, des vaisseaux ciliaires et de la conjonctive.

a) Très rapidement, dans les premières heures qui suivent l'injection, l'iris perd son aspect brillant, sa surface antérieure se trouble en même temps que l'humeur aqueuse; la pupille devient plus petite que du côté sain et aussi moins noire, elle prend une coloration grisâtre et on voit apparaître sur le bord pupillaire un très léger exsudat occupant tout son pourtour, formant un anneau d'un à deux millimètres de large et qui très vite détermine une séclusion pupillaire.

Le plus souvent les symptômes du début s'accentuent le lendemain; le trouble de la chambre antérieure augmente, quelquefois au point de ne pas permettre l'examen de la face antérieure de l'iris, et les exsudats se collectent à la partie inférieure sous forme d'un hypopion de coloration jaune grisâtre, très épais, fibrinoïde, qui se déplace mal sous l'influence des mouvements du globe, d'importance variable, il mesure en moyenne deux millimètres de hauteur; souvent il atteint le bord inférieur de la pupille ou même le diamètre transversal de celle-ci. L'iris, quand il est encore visible, est fortement infiltré, épaissi, il montre par place de véritables petits abcès et à sa surface se voient des exsudats purulents, gris jaunâtre, reliés à l'hypopyon par des traînées de même nature.

b) La cornée présente le plus souvent de minimes abcès siégeant surtout à l'endroit de la piqûre et résultant sans doute d'une pénétration de l'aiguille entre les lames de tissu. De plus, elle montre une opalescence diffuse et prend une teinte gris bleuâtre qui n'est géné-

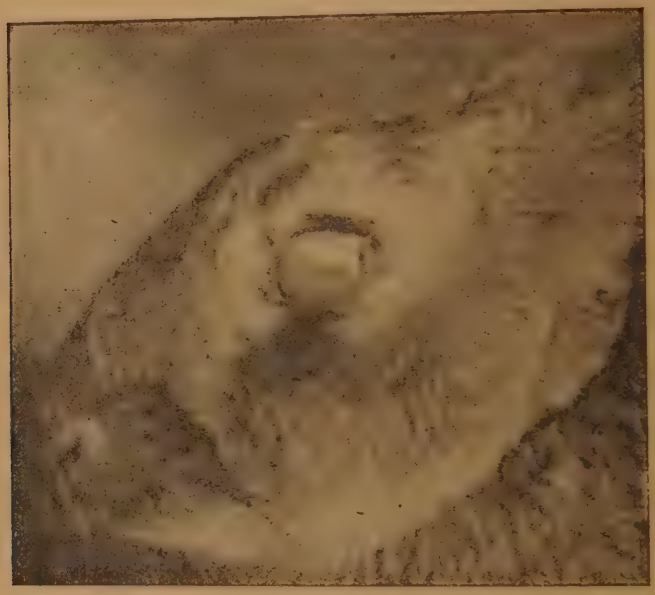

Fig. 1. — Lésion oculaire déterminée par l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil d'une culture de gonocoques.

ralement visible qu'à la période de régression, quand l'hypopyon a diminué, et que les exsudats iriens sont en voie de disparition. Cette opalescence cornéenne est la règle. Elle est d'ordinaire peu accentuée, à peine assez marquée pour gêner l'examen de la membrane irienne, mais en même temps la cornée s'amincit, se distend, prend une forme conique, le globe augmente de volume

et le tonus s'élève, l'hypertonie entraîne une distension progressive de l'œil dans tous ses diamètres; en même temps que la cornée s'agrandit, le globe devient hydrophtalme.

c) La réaction ciliaire et l'injection périkératique sont

Fig. 2. — Lésion oculaire déterminée par l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil d'une culture de gonocoques. (La tache, noire sur la photographie, qui recouvre la partie antérieure du globe oculaire, est due à une hémorragie survenue spontanément au cours de la panophtalmie).

toujours minimes, et en rapport avec l'évolution subaiguë du processus. La conjonctive bulbaire est modérément injectée. Le maximum de l'injection porte naturellement sur la région limbaire et diminue à mesure qu'on s'en éloigne pour disparaître de 5 à 10 millimètres du limbe.

d) La conjonctive est également un peu injectée, mais là encore, la réaction est d'ordinaire modérée et

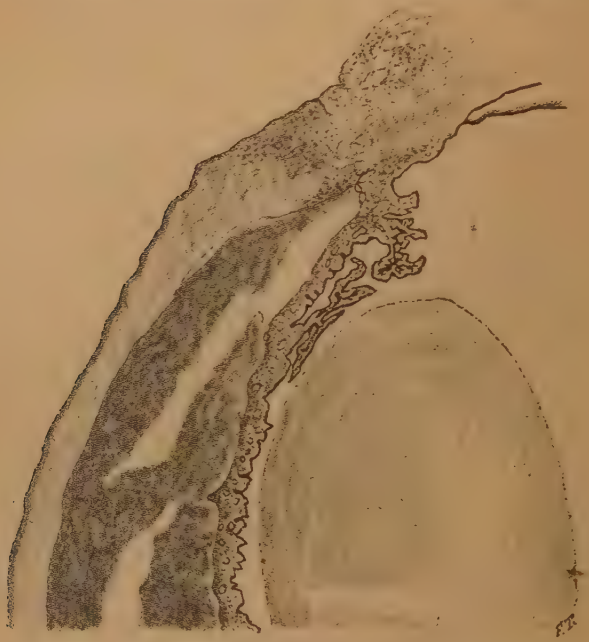

Fig. 3. — Segment antérieur du globe oculaire. Coupe méridienne. Injection de Gono. dans la chambre antérieure. Sixième jour. Grossissement : 12 diamètres.*

Les lésions portent sur la région de l'angle irien sur l'iris et sur la chambre antérieure occupée presque en totalité par un hypopyon qui dépassait le bord supérieur de la pupille. Iris infiltré et très vasculaire surtout au niveau de la région de l'angle irien. L'infiltration leucocytaire s'étend de chaque côté du limbe scléro-cornéen et les vaisseaux périlimbaires sont très dilatés, conséquence de l'injection péritkératique. La rétine est décollée au niveau de l'oro-serrata. Cristallin et cornée normaux.

limitée à la région bulbaire, au pourtour du limbe scléro-cornéen.

Quelquefois l'injection est plus accentuée; la con-

* Les dessins des figures 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sont de M. J. Terrien qui a bien voulu nous permettre de les reproduire. Nous tenons à l'en remercier.

jonctive, assez fortement infiltrée, surplombe légèrement le limbe et empiète sur le pourtour de la cornée qu'elle enchasse à la manière d'un anneau de 2, 3, 4 et même 6 millimètres de large. L'aspect rappelle celui

Fig. 4. — Injection de culture de gono. dans la chambre antérieure. Sixième jour. Segment antérieur du globe. Coupe méridienne. Grossissement: 12 diamètres. Chambre antérieure remplie par un hypopyon atteignant la moitié du champ pupillaire. Iris infiltré et fortement vascularisé en particulier au niveau de la région de l'angle irien où l'infiltration empiète sur la cornée et au dehors sur la sclérotique. Cornée et Cristallin normaux. Choroïde peu infiltrée.

du pannus de la conjonctivite granuleuse, avec cette différence que la déformation est très régulièrement disposée ici sur toute la périphérie de la cornée, et ne s'étend pas davantage en un point qu'en un autre. Cette sorte de pannus annulaire est constant lorsque la réac-

tion irienne est très vive et accompagnée d'exsudats et d'hypertonie accentués. Il est alors tellement marqué qu'il peut faire croire à une véritable hémorragie. Dans un cas où l'hypertonie était très élevée le globe avait un

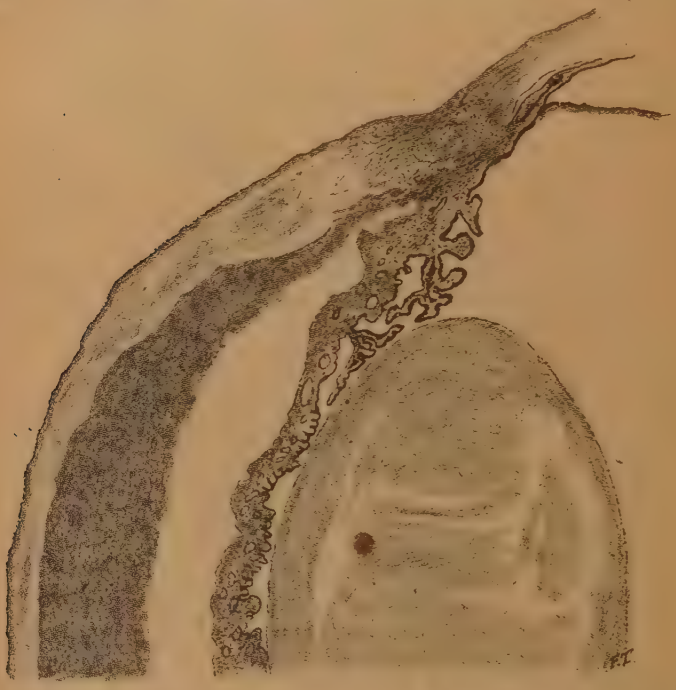

Fig. 5. — Injection de culture de Gono. dans la chambre antérieure. Huitième jour. Coupe méridienne du globe. Grossissement : 12 diamètres. Lésions de la chambre antérieure de l'iris et de la région ciliaire. Hypopyon très épais et très adhérent à la face postérieure de la cornée. Iris très vasculaire, et très infiltré de leucocytes en particulier au niveau de la région ciliaire.

aspect piriforme, la cornée était devenue conique ; seule la partie centrale était demeurée transparente, et tout le reste de la membrane était recouvert par une large bande annulaire de ce tissu vasculaire néoformé.

Evolution. — Dans les cas favorables après une durée de 12 à 15 jours les exsudats se résorbent mais en partie, seulement l'hypopyon disparaît, cependant le champ pupillaire demeure obstrué et le tonus reste élevé, conséquence de l'oblitération des voies d'excré-

Fig. 6. — Injection de culture de Gono. dans la chambre antérieure. Deuxième jour. Coupe méridienne du globe. Grossissement : 5 diamètres. Disparition de l'hypopyon. Persistance de l'infiltration de la région ciliaire et de la périphérie de la cornée. Soudure de la racine de l'iris à la face postérieure de la cornée. Excavations de la pupille.

tion. Dans les cas moins favorables, l'hypopyon tarde à se résorber; on assiste à une désorganisation du globe par irido-choroïdite suppurée et l'œil s'atrophie.

Telle est la forme clinique habituelle de l'ophtalmie gonococcique expérimentale déterminée dans les conditions indiquées plus haut. Elle est caractérisée par

une irido-choroïdite suppurative d'allure torpide avec phénomènes réactionnels modérés, mais à tendance exsudative très marquée, des exsudats obstruant le champ pupillaire, s'amassant à la partie la plus déclive de la chambre antérieure sous forme d'hypopyon, entraînant l'élévation du tonus et la distension du globe par obstruction des voies de filtration. L'injection conjonctivale et périkératique est d'ordinaire modérée. La première donne lieu dans les formes sévères à la formation d'un pannus annulaire.

Dans quelques cas exceptionnels (4 sur 21), les symptômes sont plus légers (il s'agit de trois animaux infectés par la souche Gono. 9 et d'un animal infecté par la souche Gono. 5). Ils se traduisent par une injection périkératique très minime limitée à la région périlimbaire, par une légère décoloration de la face antérieure de l'iris, avec contraction de la pupille et aspect un peu louche de celle-ci qui quelquefois même s'irride d'exsudats se collectant les jours suivants à la partie la plus déclive de la chambre antérieure formant là un hypopyon très limité et disparaissant rapidement.

L'infection, dans ces formes très légères, peut se borner à ces seuls symptômes réactionnels très atténués. Rapidement, les jours suivants, la membrane irienne reprend son brillant, la réaction péri-cornéenne disparaît et la pupille redevient d'un beau noir, montrant simplement sur tout son pourtour un fin liseré grisâtre qui persiste et témoigne de l'inflammation antérieure.

Dans des circonstances plus rares encore (3 cas sur 21), la maladie loin d'être aussi légère se présente sous un aspect particulièrement grave. Très vite, dès le lendemain de l'injection de l'émulsion microbienne, on

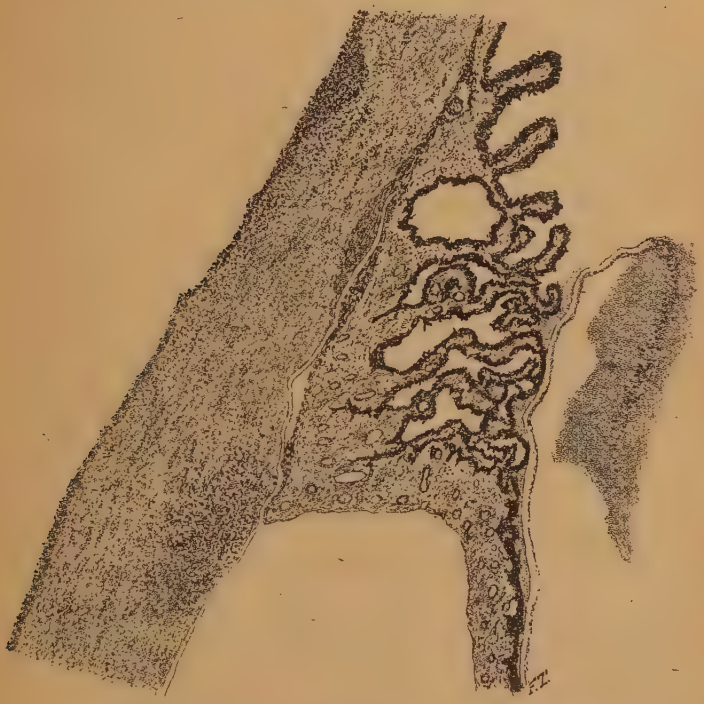

Fig. 7. — Même préparation que figure 6 vu à un grossissement plus fort (25 diamètres). Infiltration leucocytaire de la cornée dans la région du canal de Schlemm. Adhérence de la racine de l'iris à la face postérieure de la cornée.

constate une vascularisation péri-cornéenne très accusée s'étendant à 3 ou 4 millimètres du limbe scléro-cornéen. La cornée et la chambre antérieure sont troubles quelquefois même au point de ne laisser voir qu'avec

beaucoup de difficultés la face antérieure de l'iris et la pupille. Ces dernières se montrent également très troubles et sont parsemées de petits foyers purulents qui se collectent à la partie inférieure de la chambre antérieure sous forme d'un hypopyon abondant. Les jours suivants l'hypopion augmente et remplit le tiers, la moitié ou même les deux tiers de la chambre; il est toujours très épais et on observe guère de modifications sous l'influence de l'inclinaison de l'œil de l'animal. Très vite, l'hypertension apparaît, la cornée se distend, prend une teinte opalescente et s'amincit.

Cette hypertonie très manifeste et très frappante à la palpation, peut entraîner la perforation du globe, favorisée ici par la minceur de la cornée chez le lapin et par la ponction de la membrane. Dans les cas où semblables complications surviennent, la perforation siège concentriquement au limbe et à peu de distance de ce dernier.

En résumé, l'ophtalmie expérimentale obtenue par l'inoculation dans les conditions définies, d'une émulsion microbienne se caractérise par une irido-choroïdite suppurative atténuée avec phénomènes réactionnels minimes, mais à tendance exsudative manifeste, avec infiltration cornéenne et surtout irienne, trouble de la chambre antérieure et de la pupille et formation d'hypopyon. Elle évolue en 10 à 15 jours, se terminant par une obstruction partielle ou complète de la pupille, avec synéchies postérieures occupant souvent tout le pourtour de la pupille et opacités partielles de la cornée.

Exceptionnellement plus grave, elle détermine des

phénomènes réactionnels intenses avec exsudats abondants dans la chambre antérieure, hypopyon considérable aboutissant, ou bien à la perforation et à la phtisie du globe oculaire consécutive, ou bien à l'occlusion totale de la pupille avec hypertonie secondaire. Très rarement plus bénigne, elle ne provoque qu'une réaction très minime, avec quelques exsudats, un léger trouble de l'iris, tous phénomènes qui disparaissent très vite et laissent seulement des synéchies qui bordent le champ pupillaire et une occlusion partielle de la pupille avec parfois quelques exsudats pupillaires.

*
* *

Description des lésions. — L'étude clinique des animaux en expérience devait être complétée par une étude anatomo-pathologique. Celle-ci nous a permis de faire les constatations suivantes :

Les lésions siègent presque uniquement sur le segment antérieur du globe oculaire et se localisent surtout sur la région ciliaire, l'iris et la chambre antérieure, le cristallin demeurant normal et la cornée peu altérée. Les lésions consistent essentiellement en une hyperhémie de la membrane vasculaire du globe, surtout de l'iris et du corps ciliaire avec infiltration leucocytaire abondante et formation d'exsudats plastiques et d'hypopyon.

Cornée. — Les lésions sont d'ordinaire très minimes. Tout se borne à une infiltration très discrète localisée seulement à certains points de la membrane et souvent uniquement à la périphérie ou au voisinage du canal de

Schlemm et dans la région du limbe scléro-cornéen. Celui-ci est toujours très fortement infiltré et l'infiltration se continue avec le corps ciliaire (fig. 3).

Iris et corps ciliaire. — C'est en ce point que les lésions atteignent leur maximum, surtout au niveau du corps ciliaire. Les vaisseaux sont dilatés, remplis de sang et on constate une infiltration leucocytaire très intense qui se continue avec celle de l'iris. En même temps, on constate sur les surfaces antérieures et postérieures de celui-ci des exsudats qui, en arrière peuvent recouvrir la presque totalité de sa face postérieure, et déterminer là une adhérence étendue avec la face antérieure du cristallin (fig. 4).

Chambre antérieure. — Elle est toujours plus ou moins remplie par un hypopyon, résultant des exsudats purulents venus du corps ciliaire et de la face antérieure de l'iris et qui viennent se collecter au point le plus déclive (fig. 3, 4). Cet hypopyon très épais est en majeure partie formé de globules de pus et de leucocytes englobés dans un réticulum fibrineux.

Cristallin. — Il demeure normal et n'est jamais intéressé par l'infiltration.

Choroïde et rétine. — Les vaisseaux sont dilatés, mais l'infiltration est très minime, souvent insignifiante et la différence est très manifeste avec le segment antérieur; aussi serait-il plus exact de parler ici d'irido-cyclite plutôt que d'irido-choroïdite. La rétine ne montre aucune altération, tout au moins les premiers jours et celles qui surviennent ensuite sont la conséquence du décollement de cette membrane et non pas de l'infection du globe.

Lésions d'hypertonie. — Les lésions précédemment décrites évoluent tantôt vers une guérison relative, caractérisée par des synéchies postérieures étendues et l'occlusion totale de la pupille ; dans les formes sévères, on peut observer la phtisie du globle, conséquence habituelle des irido-cyclites sévères et longtemps prolongées. Plus souvent, elles se compliquent au bout d'une dizaine de jours d'hypertonie, puis de distension de la totalité du glaucome.

La pathogénie est ici celle du glaucome secondaire en général. Les synéchies postérieures et l'occlusion pupillaire combinées à l'adhérence de la racine de l'iris à la face postérieure de la cornée (fig. 8 et 9) entraînent un défaut d'excrétion et l'élévation de tonus qui se traduit d'abord par le refoulement de la pupille.

Nous ne pouvons publier ici l'observation de tous nos animaux. Nous nous contenterons d'en reproduire quelques types.

Lapin 13.

20 Octobre 1913 : Après lavage au cyanure d'Hg. et anesthésie par instillation conjonctivale de cocaïne, ponction de la chambre antérieure. On laisse écouler 8 à 10 gouttes de liquide, puis on injecte lentement 0,4 centimètre cube d'une dilution de cultures de gonocoques de 36 heures.

4 heures après, l'iris a perdu son aspect brillant. Sa surface antérieure est trouble en même temps que l'humeur aqueuse.

La pupille est plus petite et moins noire, présentant à son pourtour un très léger exsudat formant un anneau autour de la pupille.

Le 21 Octobre au matin, les lésions se sont accentuées. La chambre antérieure, trouble, empêche l'examen de la face antérieure de l'iris. A la partie inférieure existent des dépôts formant hypopyon de coloration jaune grisâtre, épais, fibrinoïdes se déplaçant mal avec le globe oculaire.

La cornée présente de minimes abcès surtout à l'endroit de l'entrée de l'aiguille.

En même temps, augmente la tension du globe qui augmente de volume; le tonus s'élève, la cornée s'agrandit, le globe devient hydrophtalme.

Il existe une conjonctivite modérée.

Le 22 Octobre : Même état.

Le 23 Octobre : L'hypopyon augmente d'intensité.

Les jours suivants, on a assisté à une désorganisation du globe par irido-choroïdite suppurée et l'œil s'atrophie.

Lapin 1.

Le 26 Octobre : Injection dans la chambre antérieure de 4 à 6 gouttes d'une émulsion de Gono. 9 sur gélose-ascite de 3 jours.

Le 27 : Réaction conjonctivale sensible avec sécrétion modérée, iris uniformément trouble; pupille moyennement contractée assez claire. A l'endroit de la piqûre cornéenne légère infiltration.

Le 28 : Pupille moins contractée, bien noire. Iris un peu moins terne. Hypopyon à la partie inférieure de la chambre ; réaction périkératique assez intense.

Le 29 : Même état. Iris plus brillant.

Le 31 : Œil injecté rouge, iris peu visible au travers d'une cornée trouble, opalescente avec épithélium villeux, dépoli. Kératite interstitielle.

Le 2 Novembre : Injection péricornéenne marquée, œil très rouge. Cornée très trouble avec infiltration marquée à la partie inférieure empêchant de voir l'iris qui semble très

trouble. Pupille grisâtre. Le trouble cornéen ne permet pas de voir s'il existe des synéchies.

Énucléation le 4 pour étude histologique.

Lapin 5.

Le 12 Novembre : Inoculation après évacuation de l'humeur aqueuse de 3/10 de centimètre cube d'une émulsion de Gono. 9 dans de l'eau physiologique. Emulsion type culture de 48 heures.

Le 13 Novembre : Injection vasculaire péricornéenne très vive. Cornée infiltrée surtout à la partie moyenne. Gros hypopyon plastique dépassant la moitié de la distance pupillo-limbaire. Exsudat opalin, remplissant presque toute la chambre antérieure et permettant difficilement de voir l'iris fortement infiltré. Pupille difficilement visible paraissant rigoureusement dilatée.

Le 14 : Même état. Hypopyon un peu plus considérable ; œil très rouge. Pupille à peine visible, obstruée par les exsudats.

Le 15 : Hypopyon tend à diminuer. Chambre antérieure obstruée. Iris infiltré et légèrement bombé en avant. Légère opalescence de la cornée. L'évolution se fait vers la phtisie de l'œil.

*
* *

Méningite expérimentale du singe. — Les expériences pratiquées sur l'œil du lapin ont été confirmées par d'autres recherches poursuivies sur le singe.

Nous avons inoculé dans le canal rachidien de plusieurs singes (*macacus cynomolgus* et *macacus rhesus*) une culture de trente-six heures sur gélose-ascite de gonocoques récemment isolés, que nous avons émulsionnée dans 1/2 centimètre cube d'eau salée. Après

ponction lombaire, nous laissions écouler 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, l'injection était poussée lentement et n'a jamais provoqué aucun symptôme immédiat. Nous avons toujours opéré sous anesthésie légère au chloroforme.

Dès la 8e heure se produit une élévation de la température qui monte aux environs de 39°; l'animal refuse les aliments, reste immobile et prostré dans sa cage. Dans 4 cas sur 6, nous avons noté un vomissement. 24 heures après, l'animal présente dans tous les cas des signes méningés typiques; il pousse des cris fréquents, est couché en opisthotonos. La tête rejetée sur le dos, il présente une raideur marquée de la nuque et du tronc. Dans un cas nous avons constaté une paraplégie flasque des membres inférieurs. L'anorexie est complète.

La ponction lombaire pratiquée au bout de 24 heures ramène quelques gouttes d'un pus épais et crémeux, contenant des polynucléaires la plupart dégénérés, avec de nombreux diplocoques intra et extra-cellulaires, ne prenant pas le Gram. Après l'ensemencement sur gélose-ascite il s'est développé dans tous les cas des cultures abondantes et typiques de gonocoques.

Au bout de la 36e heure, la température s'est encore élevée, atteignant le voisinage de 40°. L'animal prostré et contracturé présente plusieurs accès convulsifs et meurt de la 36e à la 42e heure.

Dans tous les cas, la méningite s'est terminée par la mort. Chez un animal, elle est survenue d'une façon plus rapide dès la 20e heure. Nous avons déjà signalé qu'un

singe a présenté d'une façon précoce une paraplégie flasque des membres inférieurs.

A l'autopsie, nous avons constaté des lésions typiques et accentuées de méningite purulente cérébro-rachidienne.

Les méninges dorsale, lombaire et cervicale contiennent un liquide purulent; la moelle et le cerveau sont entourés de fausses membranes abondantes et épaisses. Le cerveau et le cervelet sont congestionnés ; il existait dans un cas une petite hémorragie cérébelleuse.

Les autres organes ne présentaient pas de lésions (aussi bien à l'examen macroscopique qu'après étude histologique).

L'examen bactériologique du pus cérébro-rachidien montrait, après coloration, le même aspect que celui du liquide retiré par ponction lombaire, (polynucléaires et gonocoques). Les cultures nous ont donné dans tous les cas du gonocoque en pureté. En outre l'hémoculture a toujours été positive.

Des cultures pratiquées avec l'exsudat de la région des fosses nasales et de l'ethmoïde ont permis d'isoler de nombreuses colonies de gonocoques *.

L'examen histologique montre des lésions de méningite purulente tout à fait analogues à celles de la méningite à méningocoques. Il nous a toujours été facile d'y colorer de nombreux gonocoques.

* Ce fait très intéressant que nous nous contentons de signaler ici rappelle les constatations analogues faites avec le méningocoque par S. Flexner chez le singe et par R. Debré chez le chien. Les auteurs ont retrouvé au niveau des fosses nasales des méningocoques après avoir inoculé ces microbes aux animaux par la voie rachidienne.

A titre d'exemple, nous reproduirons quelques observations de singes inoculés.

Singe 1. — *Mac. rhésus.*

Le 14 Septembre 1913 : à 11 heures du matin, sous anesthésie légère au chloroforme après évacuation de 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, inoculation de 7/10 de centimètre cube de solution salée dans laquelle a été émulsionnée une culture de gonocoques sur gélose ascite bien poussée, de 28 heures (2e repiquage d'une race isolée le 11 Septembre d'une urétrite datant de 2 jours). La température avant l'injection est de 36°4.

Réveil rapide : l'animal ne présente aucun symptôme particulier jusqu'à 18 heures.

A ce moment, il refuse ses aliments et reste immobile dans sa cage. Température : 38°7.

Le 15 Septembre au matin : le singe a eu plusieurs vomissements; il est couché sur le côté présentant une paraplégie flasque des membres inférieurs; il est en opisthotonos. La tête rejetée en arrière contre la région cervicale. L'anorexie est complète; il pousse fréquemment des cris plaintifs.

A l'examen on constate de la raideur de la nuque et du tronc. Cet examen provoque une crise de contracture du tronc et de la nuque. Température : 38°4.

Le soir, la température est de 38°7. Les crises convulsives se répètent. Les vomissements sont fréquents, l'anorexie totale.

La ponction lombaire ramène un pus épais crémeux qui, examiné au microscope, renferme des polynucléaires la plupart dégénérés. On découvre de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires. Les cultures sont positives.

Le 16 Septembre au matin : l'animal est mourant. La ponction lombaire fournit des résultats analogues à celle de la veille. Les gonocoques sont abondants.

A l'autopsie, les méninges lombaires, dorsales et cervicales contiennent un liquide purulent et épais, conglomérés en fausses membranes entourant la moelle et le cerveau.

Le cerveau est légèrement congestionné ainsi que le cervelet qui contient une petite hémorragie.

La vessie et le testicule sont normaux; les autres organes ne présentent pas de lésion, sauf une pleurésie tuberculeuse en évolution.

Des frottis et des cultures pratiqués avec le pus cérébro-rachidien montrent l'existence de nombreux gonocoques. La culture du sang est positive. Par contre, celle de la bile et des autres viscères est restée négative.

Signalons également que des cultures faites avec l'exsudat des fosses nasales et de la région ethmoïdienne ont permis d'isoler de nombreuses colonies de gonocoques.

A l'examen histologique, il s'agit de lésions de méningite purulente avec congestion, infiltration leucocytaire abondante dans laquelle il est possible de colorer de nombreux gonocoques.

Singe 2. — *Mac. cynomolgus.*

Le 10 Octobre, à 14 heures, inoculation sous anesthésie chloroformique légère après ponction lombaire et évacuation de 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, de 1 centimètre cube d'émulsion dans de l'eau physiologique d'une culture bien développée de gonocoques de 36 heures isolés le 29 Septembre d'une urétrite aiguë. Température : 36°8.

A 21 heures, l'animal est prostré et a eu un vomissement.

La ponction lombaire montre un liquide trouble contenant de très nombreux gonocoques avec des polynucléaires. Température : 39°2.

Le 11 octobre au matin, l'animal est en pleine crise de contracture, la tête violemment rejetée en arrière, les pattes postérieures contracturées en extension forcée; il pousse des

gémissements fréquents. Anorexie totale. Température : 39°4.

A la ponction lombaire, on retire quelques gouttes d'un pus très épais contenant des polynucléaires dégénérés et de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires.

Les cultures en sont positives.

L'animal meurt dans la matinée.

A l'autopsie : Le cerveau et la moelle baignent dans un pus épais et crémeux les tapissant de fausses membranes. Le cerveau congestionné a un aspect dépoli.

Pas de lésions des autres viscères.

L'examen bactériologique montre l'existence de nombreux diplocoques dans le pus méningé et dans les frottis du cerveau et de la moelle. Les cultures sont positives.

L'hémoculture est positive (sang du cœur).

De même, l'exsudat rhino-pharyngé montre de nombreuses colonies de gonocoques.

A l'examen histologique : mêmes lésions typiques de méningite purulente avec constatation de nombreux gonocoques.

Singe 3. — *Mac. cynomolgus.*

Le 10 Octobre, à 16 heures : Sous anesthésie chloroformique légère, après ponction lombaire et évacuation de 1 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, injection de 0 cmc. 8 d'une émulsion dans l'eau salée d'une culture sur gélose ascite de gonocoques de 31 heures.

L'animal se réveille rapidement.

A 21 heures : L'animal est couché dans le fond de sa cage ; contracture du tronc et de la nuque. Respiration inégale. Température : 39°4.

Ponction lombaire, liquide purulent, contenant de très nombreux gonocoques. Rares polynucléaires.

Le 11. octobre : L'animal est trouvé mort à 6 heures du matin.

A l'autopsie, les méninges contiennent un flot épais et visqueux.

Le cerveau est congestionné.

A l'examen bactériologique, on décèle de nombreux gonocoques. Dans le pus rachidien, culture positive.

Culture du sang du cœur positive.

*
* *

Nature de l'infection gonococcique expérimentale. — Comme les autres lésions réalisées jusqu'à ce jour avec le gonocoque chez les animaux de laboratoire, l'ophtalmie gonococcique du lapin est simplement d'ordre toxique.

Nous avons pu vérifier qu'il n'y avait pas pullulation de gonocoques, au niveau de la chambre antérieure de l'œil du lapin, comme cela a lieu au niveau de l'urètre de l'homme. Dans le pus retiré par ponction de la chambre antérieure de l'œil du lapin on ne trouve dans les premières heures que de rares gonocoques intra et extra-cellulaires. Au bout de quelques jours, souvent même moins, il devient tout à fait impossible de découvrir les microbes. Les cultures ne sont positives qu'avec le pus retiré dans les premières heures après l'inoculation.

Il nous a d'ailleurs été possible de reproduire des lésions identiques avec des cultures microbiennes tuées par la chaleur. Nous citons comme exemple l'observation d'un de nos lapins injectés avec une émulsion de gonocoques tués par chauffage (1/2 heure à 80°).

Lapin 34.

Inoculé le 28 Février 1918 avec émulsion de Gono. 9 tué par chauffage.

Le 1er Mars, réaction torpide, injection modérée hypopyon de 2 millimètres, exsudat purulent remplissant tout le champ pupillaire.

Le 2 Mars, injection de la cornée au niveau du limbe.

Les lésions continuent à évoluer et on constate le 5 Mars une iridocyclite avec distension du globe.

Dans un travail récent MM. Mezincescu et Holban ont pratiqué des injections de gonocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin et leurs recherches ont confirmé nos résultats. En injectant une émulsion de gonocoques dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, ils ont obtenu régulièrement une suppuration accompagnée des phénomènes que nous avons décrits. Mais, ils n'ont pu mettre le gonocoque en évidence, soit en frottis, soit en culture. Ils n'ont pu transmettre l'affection à d'autres lapins tandis qu'ils ont pu reproduire les mêmes lésions en injectant des émulsions de gonocoques tués par la chaleur.

Au cours de la méningite expérimentale du singe, les lésions sont de nature analogue. Sans doute, les gonocoques sont facilement décelables dans le pus céphalo-rachidien et dans le sang des singes inoculés; mais nous avons injecté des quantités considérables de germes et ni la persistance des gonocoques nombreux dans les espaces arachnoïdo pie-meriens, ni le passage de quelques cocci dans le sang circulant ne suffisent pour affirmer une multiplication des germes dans l'or-

ganisme. Ainsi dans l'ophtalmie gonococcique du lapin, comme dans la méningite gonococcique du singe, les lésions paraissent dues aux endotoxines des germes et à leur action locale *in situ*.

Il nous a paru cependant que le but que nous nous étions proposé était atteint. Nous avons pu en effet réaliser chez l'animal par inoculation de gonocoques une affection ayant tous les caractères d'une maladie expérimentale, bien fixée dans ses caractères et identique à elle-même, occasionnant la mort dans la méningite du singe, affection grave du globe oculaire dans l'ophtalmie du lapin.

Ces lésions sont absolument comparables à celles obtenues par Flexner avec le diplocoque de Weischselbaum. Dans un cas comme dans l'autre, il est nécessaire d'injecter de grosses quantités d'émulsion bactérienne pour obtenir la maladie expérimentale; dans un cas comme dans l'autre il s'agit plutôt d'une intoxication locale que d'une véritable infection avec pullulation abondante des germes. C'est cependant grâce à ces expériences que Flexner a pu juger l'efficacité du sérum anti-méningococcique et étudier son mode d'application, et, on sait les belles découvertes thérapeutiques qui ont résulté de ses recherches.

Il était donc légitime d'étudier comparativement d'une façon analogue l'efficacité du sérum antigonococcique, de juger de ses résultats thérapeutiques en comparant les animaux traités, aux animaux dont nous laissions évoluer les lésions et de tâcher d'en déduire les règles de la sérothérapie antigonococcique.

LE SÉRUM ANTIGONOCOCCIQUE. PRÉPARATION ET TITRAGE

Au début de nos recherches, nous avons préparé un sérum de lapin que nous avons utilisé au cours de nos premières études sur l'ophtalmie du lapin et la méningite du singe.

Dans une première série d'expériences, nous avons préparé par des modes différents, trois séries de lapins, et avons comparé (au moyen de leur teneur en sensibilisatrices décelée par la réaction de Bordet-Gengou) le pouvoir de leur sérum.

A une première série de 3 lapins nous avons injecté par voie intra-veineuse d'abord tous les 2 jours, puis tous les 4 jours, puis tous les 8 jours des doses croissantes d'une émulsion de gonocoques. Cette émulsion préparée avec plusieurs échantillons de gonocoques de provenance diverse (urétrite, ophtalmie, arthrite), contenait environ 500 millions de germes par centimètre cube et était injectée à doses progressives depuis 1/10e de centimètre cube jusqu'à 10 centimètres cubes. Au bout de 6 semaines les animaux qui avaient un peu maigri la première semaine étaient en parfait état. Les mêmes doses de germes furent injectées aux mêmes dates à un second

groupe de lapins, par voie intrapéritonéale. Enfin un troisième lot reçut des injections sous-cutanées de l'émulsion gonococcique.

Les sérums des animaux de la première série fixaient jusqu'à dilution à 1/100 une dose de complément, en présence d'antigène.

Par contre, les sérums des autres groupes de lapins ne donnaient de déviation du complément qu'en dilution beaucoup moindre (1/30, 1/50, 1/10, 1/25, 1/30, 1/10).

Le sérum des animaux préparés par voie intra-veineuse fut donc utilisé par nous pour le traitement de la méningite du singe et de l'ophtalmie du lapin et nous fournit de bons résultats.

Ces expériences montrent que l'injection intraveineuse est le procédé de choix pour la préparation d'un sérum antigonococcique; ainsi que Kolle et Wassermann, Dopter l'avait déjà établi pour la préparation du sérum antiméningococcique.

Aussi avons-nous employé cette technique pour l'immunisation des chèvres.

Six chèvres reçurent d'abord des injections sous-cutanées puis uniquement intraveineuses (dans la veine jugulaire) d'une émulsion de plusieurs échantillons de gonocoques tous les 2 jours, tous les 4 jours, puis tous les 8 jours : 1/10e de centimètre cube, puis 2/10e de centimètre cube, 4/10e etc.

Quand il fallut inoculer des quantités supérieures à 10 centimètres cubes pour éviter les accidents anaphylactiques nous pratiquâmes l'injection en deux fois à un intervalle d'une heure, selon le procédé préconisé par Dopter *.

(*) Nous tenons à remercier M. le Professeur Dopter aux conseils duque nous avons fréquemment fait appel.

Malheureusement, au bout d'un mois d'immunisation ces animaux maigrirent, se cachectisèrent, présentèrent la plupart des arthrites des pattes antérieures et nous fûmes contraints d'abandonner leur immunisation.

M. le Dr Roux, Directeur de l'Institut Pasteur, que nous tenons à remercier de sa bienveillance voulut alors bien mettre à notre disposition un cheval que nous avons immunisé avec le concours de M. Frasey.

Le cheval reçut d'abord des injections sous-cutanées de petites doses de germes à un intervalle de 3 jours : (1/2 cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc., 5 cmc.). L'émulsion de plusieurs échantillons de gonocoques contenait environ 500 millions de germes par centimètre cube. Puis nous pratiquâmes des injections intraveineuses de quantités progressives de microbes, tous les 4 jours, puis tous les 8 jours : (1/2 cmc., 1 cmc., 2 cmc., 4 cmc., 6 cmc., 8 cmc., 10 cmc., 15 cmc., 20 cmc., 30 cmc.,40 cmc., 50 cmc., 60 cmc. etc.). L'immunisation fut très bien supportée par l'animal, et au bout de trois mois, son sérum contenait des sensibilisatrices en proportion notable. : (Déviation d'une dose d'alexine en dilution 1/500e) quand la mobilisation nous força à abandonner nos expériences.

La guerre interrompit notre travail et en particulier nos tentatives personnelles de préparation d'un sérum antigonococcique ; par la suite, M. le Professeur M. Nicolle prépara un sérum antigonococcique dont il nous chargea d'étudier l'application à l'homme. C'est ce sérum que nous utilisons depuis plus de deux ans. Ce sérum est préparé et titré de la manière suivante.

***

Immunisation des chevaux. — Comme antigène, M. Nicolle utilise des microbes cultivés sur milieux solides.

Nous avons expérimenté les nombreux milieux préconisés depuis plusieurs années pour la culture du gonocoque : gélose au lait, gélose au moult de bière, gélose à l'albumine, à la soude, gélose phosphate de soude, plasma humain.

De tous ces milieux les plus variés, c'est la gélose ascite*, la gélose sang, ou la gélose sérum qui nous a fourni les résultats les plus rapides et les plus fidèles.

MM. Nicolle et Jouan ont couramment employé le milieu de Jouan : sérum gélose Martin.

Ils utilisent toujours des antigènes morts. Avec les microbes vivants en effet on peut observer certaine multiplication des germes dans l'organisme des animaux, d'où danger d'accidents sérieux chez les animaux inoculés et impossibilité d'avoir des points de comparaison exacte. Aussi M. Nicolle injecte-t-il toujours des germes tués par l'alcool-éther.

Des gonocoques cultivés sur milieu de Jouan pendant 36 heures sont émulsionnés dans l'eau physiologique, puis soumis à une centrifugation énergique. Les culots sont réunis et dilués dans un excès d'alcool : environ 50 centimètres cubes d'alcool pour 5 grammes de

*L'ascite utilisée doit être suffisamment riche en albumine contenant environ 16 à 17 gr. au tube d'Esbach. Il nous a paru préférable d'employer une gélose légèrement acide, M. Mezincescu et Holban ont confirmé nos résultats.

microbes. On ajoute une quantité égale d'éther. On laisse environ 24 heures, puis on décante et le sédiment est desséché à 37° dans l'appareil de Jouan. Ces germes secs sont broyés par agitation avec des perles de bronze. On pèse la poudre qui est conservée à l'abri de l'humidité. On dilue 1 centigramme de cette poudre dans 20 centimètres cubes d'eau physiologique et on injecte successivement des doses variables et croissantes (1 dose = 1, 2, 4, 8 mg.) c'est-à-dire 2 cmc., 4 cmc. 8 cmc., 16 cmc.) etc.

Pour la préparation des sérums antibactériens, M. Nicolle a utilisé comparativement différents procédés :

1° Inoculation des doses croissantes sous la peau, puis dans les veines tous les 8 jours, puis tous les 15 jours.

2° Injection de doses croissantes dans les veines tous les 8 jours, puis tous les 15 jours.

3° Injection dans les veines pendant 10 jours consécutifs de la même quantité d'antigène. Saignée 11 jours après la dernière injection.

4° Injection dans les veines une fois par mois 4 jours consécutifs de quantités croissantes d'antigène. Saignée 11 jours après la dernière injection. On augmente la dose globale d'un mois à l'autre.

C'est cette dernière méthode qui a été employée pour la préparation du sérum antigonococcique.

La conduite de l'immunisation dépend naturellement de l'état général des animaux, des accidents qu'ils peuvent présenter, mais on s'efforce de suivre autant que possible la méthode énoncée plus haut.

Nous donnons ici le protocole d'inoculation de deux chevaux donneurs de sérum antigonococcique que nous avons utilisé au cours de la plupart de nos expériences.

Cheval Q. A 850. Gono. 9.

18 Juin 1917. Injection intra-veineuse de 2 mg. = 4 cmc.
19 — — — 4 mg. = 8 cmc.
20 — — — 8 mg. = 16 cmc.
21 — — — 16 mg. = 32 cmc.

11 jours après on pratique une saignée. Le sérum titré au moyen de la réaction de déviation du complément donne une déviation légère 1/100.

2e *Série d'injection* : 4 doses.

16 Juillet, 4 mg; 17 Juillet, 8 mg; 18 Juillet, 16 mg; 19 Juillet, 32 mg.

Le 30, le sérum donne une déviation 1/500.

3e *Série :* 6 doses.

13 Août, 6 mg; 14 Août, 12 mg; 15 Août, 24 mg; 16 Août, 32 mg.

Le 27 Août, déviation 1/1000.

4e *Série d'injection :* 8 doses.

10 Septembre, 8 mg; 11 Septembre, 16 mg; 12 Septembre, 32 mg; 13 Septembre, 64 mg.

Le 24 Septembre, déviation 1/500.

5e *Série :* 10 doses.

8 Octobre, 10 mg; 9 Octobre, 20 mg; 10 Octobre, 40 mg; 11 Octobre, 80 mg.

Le 22 Octobre, déviation 1/1000.

6e *Série :* 10 doses.

5 Novembre, 6 Novembre, 7 Novembre, 8 Novembre.

Le 19 Novembre, déviation 1/500.

7e *Série :* 10 doses.
3 Décembre, 4 Décembre, 5 Décembre, 6 Décembre.
Le 17 Décembre, déviation 1/2000

8e *Série :* 10 doses.
31 Décembre, 1er Janvier 1918, 2 Janvier, 3 Janvier.
Le 14 Janvier, déviation 1/1000.

9e *Série :* 10 doses.
28 Janvier, 29 Janvier, 30 Janvier, 31 Janvier.
Le 10 Février, déviation 1/500.

Gono 5. Cheval 856 bis.

1re *Série :* 2 doses.
18 Juin, 2 mg ; 19 Juin, 4 mg ; 20 Juin, 8 mg ; 21 Juin, 16 mg.
Le 2 Juillet, déviation 1/200.

2e *Série :* 4 doses.
16 Juillet, 4 mg ; 17 Juillet, 8 mg ; 18 Juillet, 16 mg ; 19 Juillet, 32 mg.
Le 30 Juillet, déviation 1/500.

3e *Série :* 6 doses.
13 Août, 6 mg ; 14 Août, 12 mg ; 15 Août, 24 mg ; 16 Août, 32 mg.
Le 27 Juillet, déviation 1/500.

4e *Série :* 8 doses.
10 Septembre, 8 mg ; 11 Septembre, 16 mg ; 12 Septembre, 32 mg ; 13 Septembre, 64 mg.
Le 24 Septembre, déviation 1/500.

5e *Série :* 10 doses.
8 Octobre, 10 mg ; 9 Octobre, 20 mg ; 10 Octobre, 40 mg ; 11 Octobre, 80 mg.
Le 22 Octobre, déviation 1/500.

6e Série : 10 doses.
5 Novembre, 6 Novembre, 7 Novembre, 8 Novembre.
Le 19 Novembre, déviation = E/1000.

7e Série : 10 doses.
3 Décembre, 4 Décembre, 5 Décembre, 6 Décembre.
Le 17 Novembre, déviation = E/1000.

8e Série : 10 doses.
31 Décembre, 1er Janvier 1918, 2 Janvier, 3 Janvier.
Le 14 Janvier, déviation = E/1000.

9e Série : 10 doses.
28 Janvier, 29 Janvier, 30 Janvier, 31 Janvier.
Le 10 Février, déviation D/500.

Accidents. — Chez les chevaux en bon état, on observe aucun accident ou incident pendant la période d'immunisation.

*
* *

Titrage du sérum. — On sait quelles difficultés ont rencontrées les différents auteurs pour mesurer le pouvoir d'un sérum antimicrobien et pourtant le dosage est indispensable pour qui veut l'employer à un usage thérapeutique.

On peut employer pour doser l'activité du sérum antigonococcique les différentes méthodes de titration *in vitro* qui fournissent, à défaut de renseignements catégoriques, des indications importantes : agglutination, fixation du complément, pouvoir bactéricide.

1° *Agglutination.* — Jusqu'à ces temps derniers, il était à peu près impossible d'utiliser cette méthode pour le dosage des sérums antigonococciques. Le gonocoque présente en effet un pouvoir d'agglutinabilité

excessivement faible et les résultats obtenus sont ou franchement négatifs ou d'interprétation très difficile et incertaine.

En appliquant la méthode de Porgès à l'agglutination des gonocoques, M Nicolle obtint par contre des résultats très satisfaisants. C'est ce procédé qu'il utilise pour le titrage du sérum antigonococcique.

On émulsionne les germes dans la solution physiologique (Na Cl 1 p. 100), à raison de 1 centigramme de microbes par 20 centimètres cubes de cette solution. Il convient d'employer des cultures jeunes sur gélose-sérum (formolé)*.

On ajoute à 20 centimètres cubes d'émulsion, 1/10 de centimètre cube d'HCL normal : on plonge 5 minutes dans l'eau bouillante ; on refroidit sous un courant d'eau et on neutralise avec 1/10 de centimètre cube de NaOH normale.

Pour réaliser l'agglutination on verse 1 centimètre cube de l'émulsion dans une série de tubes et on ajoute, respectivement : 1/20, 1/50... 1/100; 1/200... et même, au besoin, 1/1000, 1/2000 de centimètre cube de chaque sérum étudié. On agite quelques instants (après avoir bouché à l'ouate), en inclinant et redressant les tubes alternativement, puis on lit. On abandonne ensuite les tubes pendant vingt-quatre heures (température ordinaire) et on fait une seconde lecture, laquelle donne

*Pour la préparation de ce milieu on ajoute à 500 centimètres cubes de sérum équin 1 centimètre cube de formol du commerce ; on mêle, on verse quelques instants après 1 centimètre cube d'ammoniaque (22° Beaumé) pour neutraliser le formol. On étend 2 parties d'eau distillée et on stérilise 1/4 d'heure dans l'autoclave à 110°. On ajoute 1/3 de sérum formolé à la gélose Martin.

parfois des valeurs légèrement supérieures aux premières, mais jamais de véritables surprises.

Alors qu'employés tels quels les gonocoques ne présentent aucune agglutination par les sérums antigonococciques, soumis au procédé de Porgès, ils deviennent régulièrement agglutinables *.

Comme on peut s'en rendre compte par l'exemple suivant, le sérum antigonococcique agglutine à un taux élevé les différents échantillons de gonocoques.

Exemple de titrage.

	ÉCHANTILLONS DE GONOCOQUES :									
Sérum	G_1	G_2	G_3	G_4	G_5	G_6	G_7	G_8	G_9	G_{10}
Agglutination.	1/500	1/200	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/2000	1/200	1/200	1/100

On considère que le sérum peut être utilisé en thérapeutique quand son pouvoir agglutinant est au moins égal à 1/2500.

2° *Réaction de fixation.* — De toutes les méthodes de titration *in vitro* c'est la réaction de fixation du complément qui fournit les indications les plus intéressantes. Il est bien démontré que dans la plupart des cas, les sensibilisatrices et le pouvoir thérapeutique du sérum varient dans le même sens et que c'est leur mesure qui fournit les meilleurs renseignements sur la valeur du sérum.

Les microbes émulsionnés comme précédemment (1 centigramme pour 20 centimètres cubes d'eau physiolo-

* Remarque. — Le sérum équin normal s'est toujours montré inactif vis-à-vis des émulsions, naturelles ou modifiées de gonocoques.

gique) sont plongés 5 minutes dans l'eau bouillante, puis refroidis.

On en verse 1 centimètre cube dans une série de 8 tubes et on ajoute des quantités décroissantes de chaque sérum spécifique à partir de 1/100 de centimètre cube. On fait deux témoins avec du sérum équin normal (1/100, 1/200 de centimètre cube). Le tout, d'après le schéma suivant :

TUBES	ÉMULSION	SÉRUM EQUIN NORMAL	SÉRUM ANTI-GONOCOCCIQUE	COMPLÉMENT	SYSTÈME HÉMOLYTIQUE
1	1 cmc	»	»	1/20	01
2	1 —	1/100	»	1/20	01
3	1 —	1/200	»	1/20	01
4	1 —	»	1/100	1/20	01
5	1 —	»	1/200	1/20	01
6	1 —	»	1/500	1/20	01
7	1 —	»	1/1000	1/20	01
8	1 —	»	1/2000	1/20	01

Le titre du sérum sera indiqué par le rang du dernier tube non hémolysé.

Exemple de titrage.

	ÉCHANTILLONS DE GONOCOQUES :					
Sérum G_1	G_1	G_2	G_3	G_4	G_5	G_6
	1/500	1/200	1/500	1/200	1/200	1/500

Le pouvoir fixateur des sérums est absolument comparable à celui des sérums antiméningococciques. Le sérum employé doit avoir un pouvoir au moins égal à 1/2000.

Tous les sérums antigonococciques présentent un pouvoir fixateur marqué vis-à-vis du méningocoque comme d'ailleurs les sérums antiméningococciques vis-à-vis du gonocoque.

3° *Pouvoir bactéricide.* — Le pouvoir bactéricide du sérum *in vitro* fournit également des indications intéressantes.

Technique (M. Nicolle). — Les germes sont cultivés sur gélose Martin additionnée de sérum, 6 heures, à 37°.

Après centrifugation, ils sont émulsionnés dans l'eau physiologique additionnée de bouillon Martin au 1/20e à raison de 1 centigramme de microbes pour 20 centimètres cubes. La dilution renferme environ 400 à 1.500 germes par 1/20e de centimètre cube.

On étend au 1/4 et au 1/20 dans 100 centimètres d'eau physiologique de bouillon Martin. On répartit en tubes de 1 centimètre.

On pratique :

1° Émulsion telles quelles : *a*, pour ensemencement immédiat; *b*, pour ensemencement après 2 heures d'étuve à 37°.

2° Émulsion + sérum de cobaye frais (complément), à doses variables : 1/50, 1/100, 1/200, 1/500...

3° Émulsion + sérum cobaye frais (doses variables), émulsion + sérum normal non chauffé, 1/100, 1/200.

4° Émulsion + sérum cobaye frais + sérum anti-gonococcique (non chauffé) à doses variables, 1/100, 1/1.000, 1/10.000...

Après agitation on ensemence 1/20 de centimètre cube de chaque tube sur gélose Martin sérum coulée en boîte de Pétri; on compte les colonies après 24 heures d'étuve à 37° à la loupe. Si leur nombre est inférieur à 100, il est facile de compter toute la boîte. Sinon on tracera des carrés sur la boîte et on comptera des carrés à différents points de la boîte, Dans une seconde méthode, les boîtes sont placées une heure 44°.

La dose de complément est considérée comme bonne lorsque la quantité de germes obtenus après 24 heures d'étuve (procédé 1) ou 1 heure (procédé 2) représente au moins le 1/3 des émulsions telles quelles.

Un sérum est considéré comme bactéricide quand la quantité de germes en fin d'expérience représente au plus 1/5 de celle des émulsions telles quelles.

*
* *

Étude expérimentale du pouvoir thérapeutique du sérum. — La véritable méthode de titration d'un sérum est la mesure de son pouvoir anti-infectieux ou antitoxique *in vitro*.

Nous avons donc étudié l'action du sérum antigonococcique sur l'ophtalmie du lapin et la méningite du singe.

Sérothérapie de l'ophtalmie gonococcique du lapin. — Nous avons recherché qu'elle était le meilleur moment pour traiter par le sérum spécifique l'ophtalmie gonococcique expérimentale. Nous avons constaté que le moment le plus favorable pour l'injection de sérum était 24 heures après l'inoculation du matériel virulent.

Nous avons en effet tenté des injections de sérum à un moment plus rapproché de l'inoculation microbienne. Les résultats n'ont pas été heureux. Et même l'injection de sérum pratiquée 5 heures après l'inoculation intra-oculaire de gonocoques, nous a paru augmenter passagèrement l'intensité des lésions, en particulier l'injection périkératique et la réaction irienne, l'hypopion est apparu ensuite, et toutes les lésions n'ont rétrocédé qu'assez lentement et incomplètement. Sur ce point particulier, — fort intéressant au point de vue théorique, — nous n'avons pas assez d'expérien-

ces (4 animaux) pour donner une conclusion formelle.

L'injection faite à une époque plus tardive c'est-à-dire après 24 heures, donne également des résultats beau-

Fig. 8. — Injection de culture de Gono. dans la chambre antérieure et 24 après injection de sérum. Sixième jour. Segment antérieur du globe. Coupe méridienne. Grossissement : 12 diamètres. Cornée, cristallin, iris normaux. Seul iris un peu vascularisé et un peu infiltré.

coup moins favorables. Souvent dès la 36e heure, les lésions sont déjà très accentuées et il existe des désordres très marqués des milieux de l'œil, si bien

que l'action du sérum est beaucoup moins constante : sur 5 animaux traités 36 heures après l'inoculation microbienne, 2 seulement ont guéri totalement; chez un autre, la guérison a été lente et incomplète. Chez les

Fig. 9. — Injection de culture de Gono. dans la chambre antérieure et injection 24 heures après de sérum. Dixième jour. Segment antérieur du globe. Coupe méridienne. Grossissement : 12 diamètres. Lésions insignifiantes de la région ciliaire.

deux derniers, les lésions ont évolué comme chez les lapins non traités. Après la 48e heure et surtout le 3 jour, l'action du sérum est encore plus inconstante. Sur 4 animaux 1 seul a guéri totalement; chez les 3 autres lapins, les lésions atténuées il est vrai, ont évolué

comme chez les animaux témoins. C'est donc bien 24 heures après l'inoculation du matériel virulent qu'il faut procéder à l'injection de sérum thérapeutique.

Pour l'injection du sérum, nous procédons comme pour l'injection de l'émulsion microbienne. L'animal

Fig. 10. — Lésion oculaire déterminée chez le lapin par injection dans la chambre antérieure d'une culture de gonocoques, traitée par injection intra-oculaire de sérum, en voie de guérison.

est immobilisé, anesthésié, la seringue chargée au préalable avec la quantité de sérum à injecter et le globe étant fixé avec la pince, l'aiguille de la seringue est enfoncée dans le globe à quelques millimètres du limbe, parallèlement à la face antérieure de l'iris : mais ici l'issue d'humeur aqueuse est évitée, pour que la sous-

traction d'une certaine quantité de pus ne puisse influencer l'évolution ultérieure de la maladie. Le sérum est injecté, à raison de 3 dixièmes de centimètre cube, mesurés exactement grâce aux graduations de la seringue de Barthélemy.

Nous avons procédé ainsi à 35 expériences. Nous avons traité 20 animaux, qui avaient été infectés par la souche Gono 9 en leur injectant du sérum homologue, c'est-à-dire le sérum d'un cheval immunisé par des gonocoques de la même souche. Comme il est quelquefois assez dificile d'avoir deux yeux rigoureusement comparables bien que l'injection de culture diluée ait été faite dans des conditions identiques pour les deux yeux, nous avons toujours conservé pour témoin l'œil présentant la plus petite réaction et traité par le sérum l'œil présentant les lésions les plus graves. Et cependant, dès le lendemain de l'injection la différence dans l'intensité des phénomènes réactionnels et inflammatoires était toujours en faveur de l'œil traité. Cette différence porte d'ordinaire sur l'ensemble des symptômes : rougeurs conjonctivale et périkératique moins accusées, trouble moins marqué dans la chambre antérieure, exsudats moins abondants, hypopyon plus lent à collecter, et toujours moins considérable et enfin régression rapide de tous les phénomènes inflammatoires, si bien qu'au bout de 4 à 6 jours après l'injection de sérum l'iris a repris son brillant et les exsudats ont disparu, laissant seulement au bord du champ pupillaire un fin liséré qui le borde sur tout son pourtour. Souvent aussi on trouve de petits exsudats fibrinoïdes obstruant

une partie de la pupille, alors que le reste de celle-ci est absolument noir. Jamais on ne constate de pannus annulaire comme chez les animaux témoins.

L'évolution de l'ophtalmie gonococcique expérimentale diffère donc complètement suivant qu'elle est

Fig. 11. — Guérison, presque complète, d'une lésion oculaire déterminée chez le lapin par injection dans la chambre antérieure d'une culture de gonocoques après injection intra-oculaire de sérum anti-gonococcique.

abandonnée à elle-même ou traitée 24 heures après son début par une injection intraoculaire de sérum spécifique homologue : la gravité des lésions est beaucoup moindre, la rapidité de la guérison beaucoup plus grande et les séquelles pathologiques, si importantes dans les cas non traités, sont presque nulles chez les animaux qui ont reçu une injection de sérum.

A vrai dire dans trois cas (sur nos 16 expériences), l'injection de sérum n'a pas modifié d'une façon apparente l'évolution de la maladie. Dans deux de ces cas, dès le lendemain de l'inoculation de l'émulsion microbienne, donc au moment même où le sérum a été injecté, les lésions étaient tellement graves qu'elles semblaient incurables, l'œil était violemment injecté, la cornée très infiltrée et la chambre antérieure aux trois quarts remplie de pus; dans un cas même il y avait une perforation de la cornée avec une hernie irienne. Dans le troisième cas, l'ophtalmie ne se présentait pas avec une allure particulière et cependant l'injection de sérum ne l'a pas empêché d'évoluer d'une façon aussi grave que chez l'animal témoin.

D'autre part, cinq lapins infectés avec des gonocoques de la souche Gono. 5 ont été traités par l'injection de sérum homologue (sérum de cheval immunisé avec la souche Gono. 5). Dans quatre cas, les résultats ont été favorables. Dans un cas, grave à la vérité, le sérum a été inefficace.

En résumé, en employant le sérum homologue sur 21 animaux nous n'avons observé que quatre échecs et si l'on écarte les 2 animaux qui présentaient au moment de l'essai thérapeutique des lésions incurables on constate que sur les 19 tentatives de sérothérapie, 2 seulement ont échoué.

Nous avons pu prouver que l'action du sérum injecté était réellement spécifique et qu'elle ne devait pas être confondue avec l'action antimicrobienne d'un sérum normal. En effet, l'injection intra-oculaire de sérum

normal (3 cas) est restée sans aucun effet sur l'évolution de l'ophtalmie suppurée.

Nous avons également constaté que des injections intra-oculaire de sérum antiméningococcique et antidiphtérique restaient sans aucune action sur l'évolution fatale des lésions de l'œil produites par le gonocoque.

Nous reproduisons, à titre d'exemple, quelques observations de lapins traités :

Lapin 4.

Le 30 Octobre : Inoculation dans la chambre antérieure de l'œil de 3 gouttes d'une émulsion de gono. 9.

Le 31 : OEil très-rouge. Infiltration trouble de l'iris. Hypopyon épais grisâtre abondant. Injection de 3/10 de centimètre cubes de sérum gono. 9.

Le 2 Novembre : Chambre antérieure normale. Cornée transparente. Iris brillant. Légère Injection conjonctivale.

Le 4 . OEil normal.

Lapin 6.

Le 26 Octobre : Inoculation dans la chambre antérieure de 3 à 4 gouttes d'une émulsion de Gono. 9 analogue à celle du lapin 1.

Le 27 : Réaction conjonctivale. Iris infiniment trouble. Grosse infiltration cornéenne que cache la pupille. Injection de 3 à 4 gouttes de sérum gono. 9 dans la chambre antérieure.

Le 28 : Exsudat dans partie centrale de la chambre antérieure moins abondant, iris moins trouble.

Le 29 : Pas d'hypopyon. Exsudat encore diminué. Iris moins terne et injection périkératique moins accusée.

Le 31 : Cornée très transparente. Pupille visible noire.

Le 2 Novembre : Œil redevenu normal.

Aucune réaction conjonctivale, iris normal non dépoli, pupille sans synéchie. Cornée transparente. On voit seulement à la partie supérieure une petite taie ; cicatrice de l'injection.

*
* *

Nous avons pratiqué quelques injections préventives de sérum ; l'injection de 3 dixièmes de centimètre cube de sérum dans la chambre antérieure étant pratiqué 24 heures avant l'inoculation du matériel infectant. Nos résultats ont été les suivants :

Injections préventives de sérum homologue : trois résultats favorables et trois échecs (injection de sérum Gono. 9 et 24 heures après, injection de l'émulsion de Gono. 9 : 2 succès et 2 insuccès. Injection de sérum Gono. 5 et 24 heures après l'injection de l'émulsion de Gono. 5 : un succès et un insuccès).

Le pouvoir préventif du sérum est donc douteux.

Lapin 43.

Le 14 Mars : Injection de sérum Gono, 9 dans la chambre antérieure.

Le 15 Mars : Injection d émulsion de Gono. 9.

Le lendemain : Aucune réaction. Cornée normale.

Léger exsudat fibrinoïde dans la partie supérieure externe point d'inoculation.

Les jours suivants, guérison complète ; taie à peine visible.

Lapin 44.

Le 14 Mars : Injection de sérum Gono. 5, dans la chambre antérieure.

Le 15 : Injection de Gono. 5.

Le 16 : Pupille normale, sauf à la périphérie où il existe une synéchie légèrement infiltrée et deux petits nodules.

Serothérapie de la méningite du singe. — Nous avons obtenu des résultats satisfaisants dans le traitement de la méningite expérimentale du singe. Chez 4 singes présentant tous les signes d'une méningite suppurée gonococcique après avoir pratiqué une ponction lombaire qui ramenait une goutte d'un pus épais, riche en gonocoques, nous avons injecté 2 centimètres cubes de sérum antigonococcique 12 et 36 heures après l'inoculation microbienne. Nous avons répété cette injection intrarachidienne de sérum le lendemain et dans un cas le surlendemain.

Dès 7 à 8 heures après la première injection sérique on peut constater une amélioration notable : la température il est vrai se maintient élevée, mais la raideur est moins marquée, l'animal prend quelque nourriture. Le liquide retiré par ponction lombaire toujours trouble ne contient plus que quelques rares gonocoques.

Après la seconde injection, l'amélioration s'accentue; les symptômes méningés s'atténuent, l'animal s'alimente.

La troisième ponction lombaire ramène un liquide presque clair dans lequel on ne découvre que des lymphocytes et des grands mononucléaires sans aucun germe. La culture en demeure stérile.

Dans tous les cas, la guérison totale est survenue au bout de 2 à 4 jours de traitement après 2 et 3 injections sériques.

Ces injections thérapeutiques ont été pratiquées à des époques variables après l'inoculation microbienne. Dans 1 cas, 7 heures après; dans 2 cas, 24 heures après. Chez un singe, nous avons pratiqué une injection préventive de sérum 12 heures avant l'inoculation microbienne. Le singe n'a présenté que quelques troubles légers (anorexie, vomissements; raideur légère de la nuque qui a cédé en quelques heures). La ponction lombaire faite 12 heures après l'inoculation de germes ne montrait que quelques rares microbes tous phagocytés. La guérison totale est survenue en 24 heures.

Singe 3. — *Mac Cynomolgus.*

Le 10 Octobre 1913, à 14 heures, en même temps que le singe 2 (Voir page 48 , et avec le même matériel, inoculation intra-rachidienne de 1 centimètre cube d'émulsion contenant 1 culture de Gonocoques (Sous anesthésie chloroformique légère).

A 21 heures, l'animal est prostré, a eu un vomissement; contracture de la nuque et du tronc.

La ponction lombaire ramène 1 centimètre cube de pus épais, contenant des polynucléaires abondants avec nombreux gonocoques intra et extracellulaires. On ne peut retirer plus de 1 centimètre cube de liquide qui est très épais. Nous injectons cependant 2 cmc. 1/2 de sérum antigonococcique.

Aussitôt après l'injection, l'animal présente une syncope attribuable sans doute à l'hypertension provoquée par l'injection. Il se rétablit rapidement.

Le 11 Octobre à 11 heures du matin, l'animal est toujours contracturé et prostré; il refuse sa nourriture. On pratique dans l'après-midi une nouvelle ponction lombaire.

Le liquide est trouble, moins épais que la veille. A l'examen

histo-bactériologique, on trouve de nombreux gonocoques intracellulaires. Il est injecté facilement 2 centimètres cubes de sérum.

Le 12 Octobre : Le singe est mieux ; il s'est alimenté légèrement, la raideur a diminué.

La ponction lombaire montre un liquide légèrement trouble avec des polynucléaires et des lymphocytes. On ne découvre plus de microbes. La culture du liquide est stérile ; 2 centimètres cubes de sérum sont injectés dans le canal rachidien.

Le 13 Octobre : L'animal paraît bien ; il s'alimente normalement, la raideur a disparu, les mouvements sont normaux.

Le 16 Octobre : Le singe est complètement guéri, la ponction lombaire montre un liquide normal.

Singe 6. — *Mac. rhésus.*

Injection, même matériel. Singe *4 le 10 Octobre*, à 16 heures.

A 21 heures, l'animal est couché dans le fond de sa cage. Contracture des membres et du tronc. Vomissement. Température : 39°.

Le 11 Octobre au matin, l'état paraît très mauvais ; l'animal a des crises fréquentes de contracture, la nuque est raide, la tête en hyperextension, la température à 39°9. A la ponction lombaire, liquide très purulent avec nombreux gonocoques.

A 14 heures, on pratique une nouvelle ponction lombaire et on injecte 2 centimètres cubes de sérum.

Le 12 : L'animal paraît toujours mal, mais moins raide. Nouvelle ponction lombaire : le liquide toujours très purulent ne contient plus que de rares gonocoques, tous intracellulaires. Nouvelle injection de 2 centimètres cubes de sérum.

Le 13 : État meilleur. La ponction lombaire ramène un liquide presque clair qui ne renferme plus de microbes : (lymphocytes et polynucléaires). La culture est stérile : Injection de 2 centimètres cubes de sérum.

Le 14 : L'animal est bien.

Le 18 : Guérison totale ; à la ponction lombaire liquide clair, normal.

Singe 8. — *Mac. rhésus.*

Le 9 Octobre : Injection intra-rachidienne de 2 centimètres cubes de sérum.

Le 10 Octobre : 18 heures après, ponction lombaire qui ramène un liquide clair contenant des polynucléaires. On injecte 0,8 centimètre cube d'une émulsion renfermant 1 culture de gonocoque bien poussée de 36 heures.

Le 11 Octobre : L'animal est prostré, présente une légère raideur de la nuque. Température : 38°7. A la ponction lombaire, liquide trouble, polynucléaires abondants avec diplocoques intracellulaires.

Le 11 au soir, l'état est bon, l'animal s'est alimenté normalement. Température : 38°1.

Le 12 Octobre : Bon état. Température : 37°2. Le liquide céphalo-rachidien ne renferme plus que des polynucléaires et des lymphocytes. Pas de germes. Cultures négatives.

*
* *

Ainsi que nous l'avons dit au début de ce travail la pratique des différentes sérothérapies antibactériennes, et en particulier de la sérothérapie antiméningococcique a bien montré la nécessité d'injecter le sérum au niveau du foyer même de l'infection.

Quelques expériences de contrôle nous ont permis d'affirmer une fois de plus que le sérum antigonococcique doit être injecté *in situ*.

Deux animaux ont été traités par l'injection intramusculaire de 10 centimètres cubes de sérum, un animal

par l'injection intraveineuse de 10 centimètres cubes, un autre animal par l'injection intraconjonctivale de 1/2 centimètre cube. Ces différents essais thérapeutiques, pratiqués 24 heures après l'injection intra-oculaire de l'émulsion microbienne, n'ont été suivis d'aucun résultat et les lésions ont évolué exactement comme chez les animaux témoins. Nous citons comme exemple l'observation d'un de nos lapins traité par injections intra-veineuses.

Lapin 54.

Le 3 Décembre 1917, injection de 2/10 de centimètre cubes de cultures Gono. 9. Le 4, injection conjonctivale très accusée sans œdème, hypopyon plastique grisâtre de 2 centimètres. Dépôt purulent à la partie moyenne de la chambre antérieure, obstruant complètement la pupille. Iris trouble et infiltré. Injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum Gono. 9.

Le 5 : Hypopyon assez étendu, étalé de la chambre antérieure. Iris infiltré. Nouvelle injection intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum.

Le 7 : Hypopyon épais 3 centimètres 1/2, œil très rouge. Pupille obstruée par exsudat très épais; iris infiltré.

Nouvelle injection de sérum.

Le 8 : Louche de la cornée avec tension de l'œil.

Le 10 : Œil très rouge. Cornée trouble distendue, œil saillant (tonus + 2). Hypopyon atteignant le milieu de la pupille. Iris infiltré.

Ces expériences sur l'animal sont confirmées par des constatations faites sur l'homme. Au cours de l'arthrite gonococcique, nous avons pu démontrer la nécessité du

traitement local ; le sérum injecté par voie sous-cutanée ou intra-veineuse ne pénétrant pas ou parvenant seulement en quantité infinitésimale au niveau de l'articulation enflammée.

Chez un malade atteint de dysenterie bacillaire, soumis aux injections sous-cutanées répétées et quotidiennes de sérum spécifique et présentant une arthrite du genou avec grosse hydarthrose, nous avons recherché la présence de sérum de cheval dans l'articulation par la méthode des précipitines. Nous ne l'avons décelé qu'en quantité infinitésimale, 3 jours après la dernière injection sérique. Nous ne constatâmes ce léger précipité que pendant 48 heures.

De même chez une jeune fille atteinte d'hydarthrose tuberculeuse du genou avec gros épanchement séropurulent hospitalisée dans une salle où avaient éclaté 2 cas d'angine diphtérique, nous avons pratiqué une injection préventive intraveineuse de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Après ponction, nous avons recherché dans le liquide articulaire la présence des albumines de cheval par la méthode des précipitines. A aucun moment, nous ne constatâmes la présence du moindre trouble alors qu'avec le sérum de la malade, il y avait un abondant précipité.

Il résulte de ces expériences analogues à celles pratiquées par R. Debré avec le sérum antiméningococcique que les albumines hétérogènes injectées dans la circulation générale ne sont pas décelables ou ne le sont qu'en quantité infinitésimale au niveau des articulations même enflammées.

On conçoit donc que le sérum injecté dans la circulation générale soit absolument inefficace sur les manifestations de l'infection gonococcique, aussi bien pour le traitement expérimental de l'ophtalmie du lapin, que pour la thérapeutique des arthrites gonococciques de l'homme *.

* * *

La question de la polyvalence du sérum antigonococcique. — La pratique des différentes sérothérapies antimicrobiennes, et en particulier de la sérothérapie antiméningococcique a montré que dans certains cas, la maladie n'était nullement influencée par les injections sériques et que le sérum était sans aucune action sur certains méningocoques en apparence absolument identiques aux autres germes. L'étude de ces microbes a montré cependant que s'ils ne se distinguaient en aucune façon des autres méningocoques par leurs réactions colorantes culturales ou fermentatives, ils présentaient des différences biologiques importantes : Ils ne sont pas agglutinables par le sérum antiméningococcique et résistent à son action *in vivo* (phénomène du péritoine de Dopter). C'est ainsi que Dopter peut

(*) Nous avons vu précédemment les résultats intéressants, quoique fort variables, obtenus par la vaccinothérapie antigonococcique.

Il nous a paru intéressant de rechercher l'action de l'injection des vaccins sur l'ophtalmie expérimentale gonococcique du lapin. Après injection d'une émulsion microbienne qui détermina une ophtalmie d'intensité moyenne, nous avons soumis deux lapins à des injections répétées tous les 4 jours, puis tous les 2 jours de vaccin antigonococcique (Dmegon). A deux autres, nous avons injecté le gonocoque inoculé, émulsionné après chauffage à 56°, à la dose de 200, 400 et 600 millions de germes.

Nous n'avons observé aucune modification des lésions qui ont évolué exactement comme chez les lapins non traités.

décrire à côté du méningocoque des para-méningocoques (A. B.) que Gordon, et tout dernièrement M. Nicolle classèrent les diplocoques de Weichselbaum en 4 grandes variétés (I. II. III. IV (Gordon). (A. B. C. D.) (Nicolle) ayant des propriétés antigènes différentes.

Flexner pensa qu'il était nécessaire de lutter contre cette diversité de germes, qui annihilait si souvent les bons effets de la sérothérapie par un sérum à la fois actif contre chacune de ces variétés microbiennes, préparé par l'injection au cheval d'émulsion de plusieurs échantillons de méningocoques *.

Si les résultats obtenus avec les sérums polyvalents furent dans certains cas supérieurs à ceux du sérum monovalent utilisé en d'autres pays, ils furent cependant loin d'être entièrement satisfaisants. Du reste les travaux de M. Nicolle et Mlle Raphaël, montrèrent que l'injection de différents antigènes (pneumocoques) à un animal ne détermine pas la formation d'un sérum également actif contre les différentes variétés microbiennes injectées. Le plus souvent, une ou deux espèces microbiennes sont seules, et inégalement d'ailleurs, influencées par le sérum, et pour obtenir un sérum actif contre les différents types du microbe il a paru préférable de pratiquer un mélange de sérums monovalents. C'est ainsi que M. Netter peut recommander l'emploi du sérum antiméningococcique mixte (A + B) qui doit être injecté tant que l'identification exacte du germe n'a pas été faite. Dès que le microbe est nettement classé il

* Dopter prépare au contraire des sérums différents respectivement actifs contre les méningocoques et les para-méningocoques A. et B.

faut injecter uniquement le sérum spécifique contre ce germe qui seul est véritablement efficace.

Les mêmes difficultés se sont rencontrées dans la pratique de la sérothérapie antipneumococcique. Les travaux des auteurs américains (Avery, Chickering, Cole, Dochez, etc.) ont permis de classer ces germes en 4 variétés (I, II, III, IV) à chacune desquelles correspond également un sérum rigoureusement spécifique.

Au début de nos recherches, nous pensions *a priori* que les races de gonocoques étaient multiples comme celles des méningocoques et des pneumocoques, nos sérums de lapin et de cheval furent préparés par l'injection d'un mélange de différents échantillons de gonocoques.

Par la suite, les expériences poursuivies par R. Debré et nous-mêmes ont montré qu'il n'en était généralement pas ainsi et que les gonocoques que nous avons isolés étaient du même type.

Grâce à la méthode de Porgès modifiée par M. Nicolle il est facile d'obtenir des agglutinations à des taux élevés de gonocoques par un sérum antigonococcique. Les expériences que M. Nicolle a pratiquées en mettant en présence de différents sérums préparés avec des échantillons variés de gonocoques, des types nombreux de gonocoques lui ont montré que la plupart d'entre eux étaient agglutinés par tous les sérums, préparés avec un de ces germes.

Par exemple un sérum G_1 préparé avec un Gono I agglutine.

Sérum G_1	G_1	G_2	G_3	G_4	G_5	G_6	G_7	G_8	G_9	G_{10}
	1/500	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/2000	1/200	1/200	1/100

Au cours d'expériences que nous avons pratiquées, nous avons obtenu des résultats identiques. Par exemple, les 2 sérums G 5 et G 9 que nous avons utilisés agglutinaient aux titres suivants les échantillons :

Echantillons. . .	$G M_1$	G_3	G_5	C_{14}	G_9	G_6	G_{12}	$G M_2$
Sérum Gono 9. .	1/500	1/500	1/200	1/500	1/500	1/500	1/200	1/200
Sérum Gono 5. .	1/100	1/100	1/500	1/100	1/400	1/100	1/100	1/200

Les échantillons G_3 et G_6 provenant d'une urétrite; G_{14} G_{12} d'une arthrite; $G M_1$, $G M_2$ d'une ophtalmie (fournis par M. Morax).

Nous avons obtenu des résultats à peu près identiques en étudiant de même l'action d'un sérum hétérologue contre un type déterminé de gonocoques.

Nous avons injecté dans la chambre antérieure de l'œil de lapins à qui nous avions inoculé au préalable une émulsion de gonocoques d'un certain type et qui présentaient une ophtalmie avec les caractères décrits plus haut, un sérum préparé avec un autre type de gonocoque et nous en avons étudié l'action thérapeutique.

Nous avons ainsi traité par le sérum Gono. 9, 3 animaux infectés avec la souche Gono. 5 et par le sérum Gono. 5, 3 animaux infectés avec la souche Gono. 9. Sur les 6 expériences nous avons obtenu 3 succès. Le sérum Gono. 9 a guéri dans de bonnes conditions

2 animaux sur 3. Le sérum Gono. 5 a été très efficace dans un cas, médiocrement efficace dans le second cas, a échoué chez le troisième animal en expérience.

Dans l'ensemble nous pouvons donc conclure que le sérum hétérologue a une action incontestable, quoique moins complète que le sérum homologue.

Au point de vue préventif, l'action est douteuse comme nous l'avons déjà vu précédemment avec le sérum homologue.

A deux lapins nous avons injecté préventivement du sérum Gono 9, puis 24 heures après, de l'émulsion Gono 5 ; un succès, un insuccès. A deux autres nous avons inoculé du sérum Gono 5, puis 24 heures après de l'émulsion Gono 9 : un succès et un insuccès.

Dans l'état actuel, il n'est donc pas indiqué de préparer divers sérums antigonococciques, le sérum préparé par M. M. Nicolle ayant une action thérapeutique suffisante sur chaque échantillon de gonocoques.

ETUDE CLINIQUE

Sérothérapie du rhumatisme blennorragique.

L'étude expérimentale que nous venons de faire nous a montré l'action thérapeutique incontestable du sérum antigonococcique employé en injections locales. Elle nous a encouragé à en tenter l'application à l'homme d'après les règles que nous avons énoncées, règles bien mises en évidence par l'étude clinique de la sérothérapie antiméningococcique. Les recherches de MM. Netter et R. Debré ont bien montré quels étaient les principes qui devaient présider à l'emploi d'un sérum antimicrobien en thérapeutique humaine : le sérum doit être injecté dès le début de l'infection ; son efficacité diminue s'il est injecté plus tard ; il doit être injecté à fortes doses et maintenu au contact de la lésion le plus longtemps possible ; l'injection de sérum doit être fréquemment répétée. Aussi est il indispensable d'employer pour le traitement de la méningite cérébro-spinale des injections

intrarachidiennes répétées de fortes doses de sérum.

Une technique analogue doit être employée pour le traitement sérique des autres localisations du méningocoque. Les injections intra-articulaires de sérum antiméningococcique amènent notamment la guérison rapide des arthrites à méningocoques.

Il nous a paru qu'un pareil résultat pouvait être obtenu dans la sérothérapie des arthrites gonococciques. De toutes les manifestations de la gonococcie, c'est l'arthrite qui se prêtait le mieux au traitement sérique. Il était facile, après ponction de l'articulation, d'y injecter des quantités convenables de sérum qui resterait le temps voulu au contact de la séreuse. Enfin, la gravité fréquente de cette complication nous permettait de juger aisément de l'efficacité du traitement.

On sait en effet combien les arthrites à gonocoques abandonnées à elles-mêmes sont tenaces, et à quelles lésions chroniques elles aboutissent le plus souvent.

Brun signalait déjà dans sa thèse la très grande fréquence de leur terminaison par ankylose, plus ou moins accentuée. Les travaux récents ont entièrement confirmé ces conclusions. Aussi de nombreux auteurs ont-ils tenté d'utiliser contre le rhumatisme gonococcique les différentes médications spécifiques. Nous avons déjà montré l'insuccès à peu près total de la sérothérapie antigonococcique telle que l'ont employée les différents auteurs, c'est-à-dire en injections sous-cutanées et nous en avons expliqué les raisons.

Le sérum antiméningococcique n'a fourni que des résultats d'interprétation douteuse.

Enfin la vaccinothérapie qui donne dans certains cas des résultats très intéressants, a des insuccès fréquents. Chez de nombreux malades, en particulier dans les formes aiguës son action est lente et parfois nulle.

La sérothérapie telle que nous l'avons pratiquée nous a donné des résultats supérieurs.

Technique. — La technique de ce traitement est simple; l'articulation malade est ponctionnée, avec toutes les précautions d'asepsie usuelles et vidée du liquide, le plus souvent trouble qui la distend : il contient à l'examen histo-bactériologique des polynucléaires très dégénérés. La culture sur gélose-ascite y décèle fréquemment des gonocoques. L'injection thérapeutique est pratiquée aussitôt: On introduit une quantité de sérum inférieure ou égale à la quantité de liquide retiré. Dans le genou, nous avons généralement injecté de 20 à 40 centimètres cubes ; de 10 à 20 centimètres cubes dans l'épaule, de 2 à 5 centimètres cubes dans le poignet ou le cou-de-pied. Puis la jointure est entourée dans un pansement compressif.

Il est nécessaire de répéter ponction et injection deux ou trois fois, soit régulièrement tous les jours, soit tous les deux ou trois jours. Cette pratique rappelle celle qui est recommandée dans le traitement de la méningite cérébro-spinale (règle des injections répétées systématiques). Dans quelques cas, le nombre des injections a été plus élevé. C'est ainsi que dans trois cas nous avons pratiqué quatre injections. Chez un autre malade, cinq injections ont été nécessaires.

Nous croyons utile d'adjoindre aux injections intra-articulaires, une injection intra-musculaire ou intra-vei-

neuse de 20 à 40 centimètres cubes de sérum. On ne peut espérer par cette voie agir sur les articulations malades.

Comme nous l'avons montré plus haut expérimentalement, l'injection intraveineuse de sérum ne modifie en aucune façon l'évolution de l'ophtalmie gonococcique du lapin et nous avons pu nous convaincre que le sérum injecté dans la circulation générale (par voie sous-cutanée ou intra-musculaire) ne pénétrait qu'en quantité absolument infime et d'une façon très tardive dans les articulations même enflammées.

Mais par ces injections nous espérons prévenir de nouvelles localisations et rendre plus lente la diffusion hors de l'articulation de sérum injecté.

Les expériences récentes de Amoss et Eberson ont en effet montré en opérant sur des singes, que les agglutinines persistaient plus longtemps dans les méninges des animaux soumis à un traitement mixte par voie intrarachidienne et intraveineuse, que dans celles des singes soumis uniquement aux injections dans le canal rachidien.

C'est dans les cas où l'état général paraît sérieusement atteint et où la fièvre est élevée que l'injection intraveineuse est préférable à l'injection intra-musculaire ; elle est sans danger à condition d'être bien pratiquée, c'est-à-dire poussée avec une grande lenteur, ou après dilution du sérum dans de l'eau physiologique (20 centimètres cubes de sérum pour 180 centimètres cubes de sérum salé).

Enfin elle peut rendre des services dans le cas où l'injection locale intra-articulaire est absolument impos-

sible. Dans ces cas exceptionnellement, l'injection intra-veineuse donnera des résultats.

L'observation suivante recueillie dans le service de M. Ravaut à l'Hôpital Broca (*) montre bien l'inefficacité totale des injections sous-cutanées de sérum et l'heureuse influence qu'a pu avoir dans ce cas l'injection intra-veineuse.

Lallem... Fernande, entre le 11 Mars 1919, dans le service de M. Ravaut, à l'hôpital Broca. Salle Astruc.

A son entrée, la malade présente des chancres mous multiples de la vulve et de l'anus, avec une blennorragie vulvo-vaginale intense. Le Wassermann est négatif.

Le 14 Mars : La malade souffre de douleurs du poignet et du genou droit avec gonflement, rougeur et impotence fonctionnelle marquée. Au niveau de la main gauche, il existe également un gonflement considérable au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes. La température est élevée (autour de 39°).

Le 14 et le 15 Mars : On injecte 40 centimètres cubes de sérum antigonococcique sous la peau du ventre : aucune modification. La température reste élevée. Le 17 Mars, on pratique une nouvelle injection sous-cutanée de 60 centimètres cubes. On constate une légère amélioration au niveau de la main droite et du genou, mais la main gauche est toujours aussi tuméfiée et douloureuse. Le 18, on fait une nouvelle injection sous-cutanée de 60 centimètres cubes ; le 20, 80 centimètres cubes ; le 22, 80 centimètres cubes. Il ne se produit aucune modification.

Le 24 Mars, on pratique une injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum dilué dans 180 centimètres

* Nous tenons à remercier M. Ravaut de la bienveillance qu'il nous a témoignée et notre collègue Mathieu de son obligeance.

cubes de sérum physiologique Une demi-heure après la malade est prise d'un grand frisson et présente les phénomènes de collapsus grave. La température atteint 41°. (Nous avons appris que la malade avait eu, il y a plusieurs années, une angine diphtérique pour laquelle elle avait été soumise à des injections de sérum antidiphtérique). Le lendemain, la malade est encore fatiguée, mais il s'est produit une amélioration notable.

Le genou et le poignet droits ont recouvré toute leur mobilité; la main gauche est beaucoup moins douloureuse. La température est descendue aux environs de 38°.

On pratique sans incidents une nouvelle injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum dilué dans 180 centimètres cubes d'eau physiologique.

Le 26 Mars : La guérison est totale, la malade mobilise facilement toutes ses articulations qui sont absolument indolores, mais il se produit un érythème sérique abondant et intense avec arthralgies, qui persiste une dizaine de jours.

Le 6 Avril : La malade est tout à fait bien.

Observations personnelles.

Obs. 1. — Corn..., lieutenant, entre au Val-de-Grâce, dans le service de M. le Docteur Florand, le 22 Novembre 1917. Il a depuis 5 jours une uréthrite. Depuis le 20 Novembre, il souffre de ses genoux, il présente une hydarthrose volumineuse et douloureuse des deux genoux, une fièvre élevée entre 39° et 40°, un état général mauvais.

Nous pratiquons immédiatement une ponction de chaque genou, qui permet de retirer du genou droit 70 centimètres cubes d'un liquide louche, 55 centimètres cubes du côté gauche (présence de gonocoques décelés par la culture). Nous injectons dans chaque genou 30 centimètres cubes de sérum, nous pratiquons en même temps, une injection intramuscu-

laire de 25 centimètres cubes de sérum. Deux heures après l'injection, ascension de la température à 40° et réaction locale intense : les genoux sont tendus, douloureux et chauds. Ces phénomènes persistent pendant 4 heures et ne se reproduisent pas. Les 24, 25 et 26 Novembre, les ponctions et injections intra-articulaires sont renouvelées (30 centimètres cubes dans chaque articulation) et on constate le 27 Novembre que l'épanchement a disparu.

L'articulation reprend peu à peu sa mobilité et le 3 Décembre, 10 jours après le début du traitement, le malade est tout à fait guéri : il commence à marcher et sort peu après de l'hôpital en parfait état.

Obs. 2. — Poult..., entre au C. H. de Dompierre, service du Docteur Rauh, le 25 Janvier 1918, avec une arthrite aiguë du poignet droit (tuméfaction, œdème, chaleur et douleur); il a depuis un mois un écoulement urétral. La température est de 38°5. La ponction de l'articulation ramène quelques gouttes de pus (renfermant du gonocoque). On injecte 5 centimètres cubes de sérum antigonococcique dans l'articulation (à la vérité, une petite quantité de sérum ne pénètre pas dans la jointure et diffuse dans les tissus périarticulaires) : Aucun incident. Une injection de 3 centimètres cubes est répétée le lendemain, 20 centimètres cubes de sérum sont injectés dans les muscles de la fesse. Le 4 Février, le malade mobilise son poignet et sort totalement guéri 11 jours après son entrée à l'hôpital.

Obs. 3. — Doun..., entre au C. H. de Dompierre le 10 Février 1918, avec un état général sérieux; il a une urétrite depuis un mois, il présente à son entrée une arthrite du genou droit avec hydarthrose abondante, une arthrite du poignet gauche et de l'épaule droite; les phénomènes inflammatoires, articulaires et périarticulaires, sont marqués. La température oscille entre 39° et 40°. Le genou est aussitôt ponctionné, on

retire 80 centimètres cubes de liquide trouble, on injecte 20 centimètres cubes de sérum. La ponction du poignet est délicate et quelque peu douloureuse. On retire 2 centimètres cubes d'un liquide louche et sanguinolent et on injecte 3 centimètres cubes de sérum.

Au niveau de l'épaule, il est impossible de retirer du liquide : injection autour de l'articulation de 3 centimètres cubes de sérum. En même temps, il est fait une injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum. Le lendemain, on répète la ponction du genou (40cmc) et celle du poignet (2cmc) et on injecte 30 centimètres cubes de sérum dans le genou, 3 centimètres cubes dans le poignet. Le soir de ces injections, le malade présente au niveau de son genou une réaction locale, très marquée : douleur, tension de la jointure; la température monte au-dessus de 40°. Le lendemain, réactions locale et générale ont cessé et le malade commence à mobiliser son articulation. Nouvelles injections de 20 centimètres cubes dans le genou, de 2 centimètres cubes dans le poignet, de 3 centimètres cubes dans les tissus autour de l'articulation de l'épaule. Les arthropathies s'améliorent rapidement, la température redevient normale. Huit jours après son entrée à l'hôpital, le malade se lève, mobilisant toutes ses articulations; il sort le 25 après avoir présenté une éruption sérique légère.

Obs. 4. — Briss..., entre au C. H. de Dompierre, le 16 Février 1918; il souffre d'une uréthrite depuis un mois et présente une volumineuse hydarthrose du genou gauche datant de 8 jours. Le genou est tendu, chaud et douloureux. La température est proche de 39°, la ponction permet de retirer 40 centimètres cubes de liquide louche renfermant des gonocoques On injecte 40 centimètres cubes de sérum. Le lendemain, on retire par la ponction 40 centimètres cubes de liquide, on injecte 30 centimètres cubes de sérum. Le 19, les douleurs ont disparu, le genou est moins tendu, le malade mobilise ses jointures le 20; le 25 il sort totalement guéri.

Obs. 5. — Seria..., lieutenant, est entré à l'H. C. A. 51, avec une uréthrite aiguë compliquée d'arthrite du genou et du cou-de-pied. La température est élevée, près de 39°. Par ponction, on retire du genou 50 centimètres cubes de liquide louche et quelques gouttes de pus de l'articulation tibio-tarsienne. Il est immédiatement injecté 30 centimètres cubes de sérum dans le genou et 4 centimètres cubes dans l'articulation tibio-tarsienne. Injection intra-fessière de 20 centimètres cubes de sérum. Le lendemain, on injecte également 30 centimètres cubes dans le genou, 4 cmc dans le cou-de-pied, le jour suivant 20 centimètres cubes dans le genou, 2 centimètres cubes dans l'articulation tibio-tarsienne. Tous les phénomènes douloureux et inflammatoires disparaissent rapidement et le malade sort guéri le 4 Juin après 9 jours de traitement *.

Obs. 6. — Benest..., atteint d'une urétrite chronique, présente une arthrite tibio-tarsienne et radio-carpienne droites. La ponction de l'articulation tibio-tarsienne permet de retirer 6 centimètres cubes de liquide louche. On injecte 8 centimètres cubes de sérum. On retire du poignet 2 centimètres cubes de liquide et on injecte 2 centimètres cubes de sérum. Le soir, élévation de la température (39°), rougeur et douleur au niveau de la région tibio-tarsienne. Ces phénomènes disparaissent le lendemain. L'injection intra-articulaire au niveau de l'articulation tibio-tarsienne est répétée quatre fois aux doses respectives de 3, 3, 3 et 5 centimètres cubes après évacuation de quelques gouttes de liquide. Ces injections ne provoquent aucune réaction. L'arthrite du poignet s'améliore rapidement, l'arthrite tibio-tarsienne guérit en 10 jours, le malade se lève et marche le 15e jour après le début du traitement.

* Les observations 6, 7, 8 et 9 concernent des malades traités par notre ami le Dr Debré qui a bien voulu nous permettre d'en faire état.

Obs. 7. — R..., 32 ans a une urétrite chronique et une arthrite avec épanchement du genou droit, mauvais état général, fièvre continue : 38°, 38°5, anémie. La ponction du genou droit évacue 70 centimètres cubes de liquide louche renfermant des gonocoques; on injecte 30 centimètres cubes de sérum dans l'articulation, 20 centimètres cubes sous la peau. L'injection intra-articulaire est répétée au bout de 2 jours (30 cmc.) après évacuation de liquide. Pas de réaction locale. L'amélioration est rapide; la guérison complète en une semaine.

Obs. 8. — Anders..., 32 ans. Arthrite du genou droit chez un sujet atteint d'urétrite subaiguë. Après ponction de 30 centimètres cubes de liquide louche, 30 centimètres cubes de sérum sont injectés. Aucune réaction. Le surlendemain, après ponction de 15 centimètres cubes, nouvelle injection de 10 centimètres cubes. L'amélioration est rapide, la guérison complète en 8 jours.

Obs. 9. — Serg..., 30 ans. Hydarthrose du genou gauche, fièvre, état général mauvais. La ponction permet de retirer 30 centimètres cubes de liquide où la culture décèle des gonocoques. Injection de 20 centimètres cubes de sérum. Pas de réaction. Nouvelle ponction 2 jours après et injection de 20 centimètres cubes de sérum. L'évolution est rapidement favorable, la guérison complète en 10 jours.

Obs. 10. — Mar..., 24 ans, femme enceinte de 5 mois *. Ecoulement vaginal contenant des gonocoques, fièvre élevée (38°5 à 39°), état général mauvais. Epanchement dans le genou droit, gonflement et douleur au niveau du coude droit; arthralgies diverses (épaules, doigts). Ponction du genou; 40 centimètres cubes d'un liquide trouble (examen et cultures néga-

* Malade soignée à Tours dans le service de Mme Tixier que nous remercions de son bienveillant accueil.

tifs). Injection de 30 centimètres cubes de sérum. Pas de réaction. Pas d'amélioration; 4 jours après, nouvelle ponction : 30 centimètres cubes de liquide louche; injection de 20 centimètres cubes de sérum. Au bout de 10 jours, pas d'amélioration. 3e ponction (20 centimètres cubes), injection de 20 centimètres cubes de sérum. Le soir, élévation de la température (39°), gonflement de la jointure et augmentation des phénomènes douloureux. Le lendemain, gonflement douloureux du mollet avec une légère circulation collatérale superficielle.

Immobilisation du membre inférieur. Au bout de 15 jours, gonflement, douleur et circulation collatérale ont disparu. Persistance de la fièvre, état général mauvais, anorexie, amaigrissement. L'épanchement du genou s'étant reproduit et étant douloureux, nouvelle ponction (40 jours après la première) liquide louche : 30 centimètres cubes (présence de gonocoques démontrée par la culture) ; injection de 20 centimètres cubes de sérum, aucune modification appréciable. Le même jour, ponction du coude droit (10 centimètres cubes de liquide trouble); injection de 4 centimètres cubes. Pas de réaction, pas d'amélioration.

Pendant les semaines suivantes : état cachectique avec fièvre à grandes oscillations, amaigrissement, anorexie complète, diarrhée et escharre fessière. La malade a accouché d'un enfant vivant et meurt peu de jours après l'accouchement.

Obs. 11. — Mme Can..., 25 ans, employée de commerce, entre le 29 Juillet à la Maternité, service de notre Maître le Professeur agrégé Nobécourt.

Il y a 11 jours, la malade qui avait depuis plusieurs mois des pertes purulentes abondantes, a eu une fausse couche de 3 mois qui a nécessité un curettage.

Il y a 8 jours, son poignet droit est devenu douloureux; le gonflement est apparu et a augmenté.

A son entrée, le poignet est gonflé et œdématié; il existe des douleurs spontanées assez violentes, la moindre tentative de mouvements provoque des exacerbations très pénibles. La douleur est maxima au niveau de l'interligne radio-carpienne. Cependant les articulations carpo-métacarpiennes sont douloureuses et leur mouvement en est impossible.

La malade a des pertes vaginales abondantes où nous décelons des diplocoques ne prenant pas le Gram.

La température est entre 38° et 38°5.

Nous pratiquons aussitôt une ponction de l'articulation radio-carpienne qui ramène 1/2 centimètre cube de pus sanguinolent. (La culture y décèle la présence de gonocoques).

On injecte 2 centimètres cubes de sérum antigonococcique, 1 centimètre cube dans les tissus péri-articulaires; 20 centimètres cubes sont également injectés dans les muscles de la fesse.

L'injection s'accompagne d'une douleur immédiate, très violente qui ne subsiste d'ailleurs que quelques minutes.

Le lendemain, la douleur spontanée et provoquée a presque disparu; le gonflement articulaire et périarticulaire est toujours marqué.

Le 31 Juillet : Ponction et injection sont répétées. (La ponction a été précédée d'une injection de 1 centimètre cube de solution de novocaïne à 1/2 p. 100) dans les tissus périarticulaires et l'injection de 2 centimètres cubes de liquide ne provoque aucune douleur.

Le 1er Août : Le gonflement s'atténue et certains mouvements légers redeviennent possibles.

Le 2 et le 3 Août : La malade mobilise son articulation qui n'est plus du tout douloureuse.

La malade ne quitte l'hôpital en parfait état que le 12 Août, ayant eu une petite angine herpétique. Elle reprend son métier de serveuse dans un restaurant, ayant recouvré l'intégrité fonctionnelle absolue de son articulation.

Obs. 12. — Guy Aimée..., âgée de 28 ans, entre à l'hôpital Laënnec le 3 Septembre dans le service de M. Auvray, remplacé par M. Lardenois qui a bien voulu nous confier le traitement de cette malade. Le 28 Août, elle a ressenti de violentes douleurs au niveau du cou-de-pied droit, qui est tuméfié, douloureux surtout au niveau de la malléole interne. La température est voisine de 38°5. Depuis un mois environ, la malade a des pertes vaginales abondantes, pertes verdâtres dans lesquelles il est facile de déceler des gonocoques.

L'articulation tibio-tarsienne est ponctionnée et nous retirons 1/2 centimètre cube environ de pus épais verdâtre; il est immédiatement injecté 2 centimètres cubes de sérum. Nous pratiquons en même temps une injection intramusculaire de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 4 Septembre : La ponction est répétée. Quoiqu'elle ne ramène aucun liquide, nous injectons cependant 2 centimètres cubes de sérum.

Le 6 : La même injection est renouvelée ainsi que l'injection intramusculaire de 20 centimètres cubes.

Le 5 : L'articulation est moins douloureuse et paraît plus mobile; la température se maintient aux environs de 38°.

Le 7 : La température atteint 37°. Le gonflement articulaire a à peu près disparu, les mouvements deviennent plus faciles.

Le 10 Septembre : La malade est bien, l'articulation est mobile, la marche est possible.

Le 15 : La malade sort complètement guérie, avec une mobilité articulaire parfaite.

Obs. 13. — Mlle Veuv..., âgée de 24 ans, entre le 18 Septembre dans le service de M. Lardennois, pour une arthrite douloureuse du genou droit avec grave hydarthrose; température à 38°5; impotence fonctionnelle complète. Ces phénomènes ont débuté 4 jours auparavant le 14 Septembre. La malade a depuis plusieurs semaines des pertes vaginales

abondantes; elle aurait eu il y a 15 jours des douleurs à la miction. Par ponction du genou, nous retirons 90 centimètres cubes de liquide louche (l'examen microscopique y montre des polynucléaires; la culture y décèle des gonocoques), et nous injectons 20 centimètres cubes de sérum. Une injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes est en même temps pratiquée. Le 19, même état. Nouvelle ponction de 70 centimètres cubes de liquide plus purulent. Nouvelles injections intra-veineuse et intra-articulaire de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 20 : Les douleurs ont disparu, l'articulation peut être légèrement mobilisée. La ponction ne ramène que 20 centimètres cubes de liquide purulent. On injecte encore 20 centimètres cubes dans le genou et 20 centimètres cubes dans les veines de notre malade.

Le 21 : La température est à 37°; l'articulation est plus mobile et ne contient qu'une petite quantité de liquide.

Le 25 : On commence à mobiliser l'articulation, la malade marche.

Le 4 Octobre : L'état fonctionnel du genou est parfait; il ne subsiste qu'une atrophie légère du quadriceps.

Obs. 14. — Ramb..., James, âgé de 18 ans, entre le 9 Septembre dans le service de M. Claisse suppléé par M. Laederich, pour arthrites bilatérales des genoux avec fièvre élevée et grave atteinte de l'état général.

Il y a environ un mois, le malade a eu une urétrite gonococcique aiguë suivie 10 jours après d'une conjonctivite purulente abondante pour laquelle il s'est soigné à l'hôpital Rothschild. Le 7 Septembre, le malade ressent des violentes douleurs dans les genoux et l'articulation de l'épaule gauche; la température s'élève au voisinage de 40° et le malade est envoyé à l'hôpital Laënnec.

A son entrée les deux genoux sont tuméfiés considérablement, très douloureux ils sont en demi-flexion. Toute tentative de mobilisation est suivie d'une recrudescence de dou-

leurs. La température est de 38°6, la langue est saburrale. Le malade est prostré, sans appétit.

Le 11 Septembre : L'état est identique. Température : 38°7. Après ponction du genou qui évacue 110 centimètres cubes de liquide très purulent à droite, 80 centimètres cubes à gauche. (A l'examen, ce liquide contient des polynucléaires. Après culture, le liquide du genou droit donne naissance à des gonocoques). Nous injectons dans chaque articulation 20 centimètres cubes de sérum. Nous pratiquons en même temps une injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 13 : Etat meilleur. Les douleurs ont diminué, la température est à 38°. Après ponction de 90 centimètres cubes à droite ou 60 centimètres cubes à gauche, nouvelles injections intra-articulaires et intraveineuses de 20 centimètres cubes.

Le 14 : La température est à 37°4. L'état général est bon. Les douleurs ont disparu; il est possible de mobiliser parfaitement le genou droit. Nous injectons après ponction (50 cmc. et 30 cmc.) 20 centimètres cubes dans chaque articulation.

Le 18 : Température : 37°4. Les deux genoux sont parfaitement mobiles, et ne contiennent que peu de liquide. Du 21 au 23, le malade présente une éruption sérique généralisée avec température de 39°4. Le 24, la température est redevenue normale : 37°. Les genoux sont en parfait état et le malade marche facilement.

Obs. 15. — Well..., entre le 14 Septembre dans le Service ophtalmologique de M. Rochon-Duvignaud, pour une conjonctivite blennorragique. Urétrite depuis 8 jours. A l'entrée, on constate une conjonctivite purulente avec ulcérations cornéennes. Instillations de nitrate d'argent. Lavages urétraux au permanganate de potasse.

Le 16 Septembre : Elévation de la température à 39°; douleurs à l'épaule droite. A l'examen, l'épaule est tuméfiée, douloureuse, les mouvements d'abduction et d'élévation sont impossibles. Nous pratiquons une injection intra-veineuse de

20 centimètres cubes de sérum. Le soir, la température est remontée aux environs de 39°.

Le malade présente une hydarthrose abondante du genou gauche : douleurs, gonflement, impotence fonctionnelle.

Le genou est ponctionné (70 cmc. de liquide louche contenant des gococoques); on injecte 20 centimètres cubes de sérum dans le genou, 20 centimètres cubes par voie veineuse.

Le lendemain, 17 Septembre, amélioration de l'épaule dont les mouvements sont possibles; même état du genou. Ponction : 70 centimètres cubes; injection intra-articulaire, 20 centimètres cubes, injection intra-veineuse, 20 centimètres cubes.

Le 18 : Même état; la température du soir est encore de 39°. Le malade est alors transporté dans le service de M. Lereboullet, suppléé par M. Debré.

Le 19 : Après ponction de 50 centimètres cubes, injection intra-articulaire de 20 centimètres cubes. Nouvelle injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes.

Le 21 : On pratique une nouvelle ponction de 30 centimètres cubes suivie d'une injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 22 : La température commence à descendre n'atteignant plus que 38° le soir.

Le 24 : L'articulation ne contient plus de liquide, les mouvements sont possibles, mais le malade éprouve de nouveau une douleur à l'épaule droite.

Le 30 : Le malade se lève, le genou a recouvré toute sa souplesse, mais l'épaule est toujours légèrement douloureuse et présente un certain degré de raideur.

Le 12 Octobre : Nous revoyons le malade en bon état, mais les mouvements de l'articulation de l'épaule sont toujours un peu douloureux.

Obs. 16. — Mme C..., 40 ans. Entre le 12 Juillet à l'hôpital Laënnec dans le service de M. Merklen pour une hydarthrose

du genou droit, accompagnée de fièvre, état général mauvais durant depuis 5 jours. La malade a des pertes vaginales depuis un mois environ; son mari est également hospitalisé à Laënnec pour rhumatisme avec urétrite. A son entrée, l'examen montre une grosse hydarthrose du genou avec douleurs spontanées violentes; impotence fonctionnelle totale; la température oscille entre 38°5 et 39.

Du 18 Juillet au 4 Août, on pratique 6 injections de Dmegon qui n'amènent aucune modification des symptômes: la température reste élevée; les phénomènes locaux sont toujours très accusés; l'état général est plus mauvais. On pratique alors un abcès de fixation qui est excisé le 10 Août : aucune amélioration. Nous voyons alors la malade plus de 5 semaines après le début de la maladie.

Par ponction du genou droit, nous retirons 80 centimètres cubes de liquide purulent. (L'examen microscopiqne y montre des polynucléaires très dégénérés; la culture n'y décèle pas de gonocoques) et nous injectons 20 centimètres cubes de sérum; 20 centimètres cubes sont en même temps injectés dans les muscles fessiers.

Le 12 : Même état. Nouvelle ponction (60 cmc.) et injection de 20 centimètres cubes; injection intra-musculaire de 20 centimètres cubes.

Le 14 : La situation est toujours la même, la température est toujours entre 38° et 39°. Ponction de 60 centimètres cubes et injection de 20 centimètres cubes.

Le 17 : L'état est toujours le même. Nous cessons alors le traitement sérique qui n'a donné aucun résultat et pratiquons le 20, 23 et 25 Août une injection de vaccin chauffé. L'injection provoque une réaction légère (température, douleur au lieu de la piqûre); mais aucune amélioration.

Le 15 Septembre : La température est redescendue au voisinage de 38°; la malade sort de l'hôpital avec une raideur du genou qui ne s'amende qu'au bout d'un mois.

Résultats. — Nous avons donc traité par la sérothérapie antigonococcique 16 malades atteints de rhumatisme blennorragique. Nous avons choisi des cas graves par l'intensité des douleurs, l'abondance de l'épanchement, l'atteinte de l'état général, l'intensité de la fièvre.

Tous nos malades avaient depuis plusieurs jours une température élevée : chez deux d'entre eux, elle atteignait et dépassait 40° ; chez cinq, elle était supérieure à 39°.

Cette fièvre s'accompagnait d'une atteinte toujours marquée de l'état général ; le malade de l'observation 3 présentait un véritable état typhoïde avec langue saburrale, céphalée marquée, urines rares ; de même le jeune homme de l'observation 14 avait une température de 40° avec langue saburrale, inappétence, pâleur.

Dans les autres cas, si les symptômes généraux n'étaient pas si accusés, les malades avaient tous une température oscillant entre 38° et 38°5, et présentaient cette pâleur si spéciale aux rhumatismes gonococciques de quelque intensité.

Les symptômes articulaires étaient toujours très accusés : les douleurs spontanées et surtout provoquées étaient très violentes, la tuméfaction articulaire considérable ; la ponction a toujours donné issue à une quantité abondante de liquide : Dans les 11 cas d'arthrite du genou la synoviale contenait de 40 à 120 centimètres cubes de liquide purulent (le plus souvent 60 à 80 centimètres cubes).

Le poignet et le cou-de-pied contenaient des quan-

tités notables de liquide : la ponction a permis d'évacuer de 1/2 à 1 centimètre cube de pus (Obs. 2, 3, 5, 6, 8).

Chez tous nos malades, l'impotence fonctionnelle était complète, la moindre tentative de mobilisation provoquant une exacerbation des douleurs.

Ajoutons que dans 10 cas nous avons pu déceler aisément le gonocoque par cultures, dans le liquide épanché.

Six de nos malades présentaient un rhumatisme à forme polyarticulaire intéressant deux et même trois articulations : Dans deux cas, il y avait arthrite des deux genoux, dans un cas (Obs. 3), arthrite du genou droit, de l'épaule gauche et du poignet droit ; chez deux autres malades, le genou et le cou-de-pied étaient en même temps intéressés ; enfin dans notre observation 15, l'infection gonococcique frappa d'abord l'épaule droite, puis gagna le genou du même côté.

Abandonnés à eux-mêmes- ces rhumatismes auraient certainement évolué pour la plupart vers l'ankylose après de longues semaines de fièvre et de douleurs.

Dans 15 cas nous avons pu appliquer le traitement sérique à la phase aiguë de la maladie dans les jours qui ont suivi l'apparition des arthrites (du 2e au 8e jour) ; une femme par contre n'a été traitée par le sérum que 37 jours après. C'est un des deux cas, où malgré le traitement sérique nous ne pûmes obtenir un résultat sensible.

Par contre, quatorze fois, sur les quinze cas où la sérothérapie put être appliquée précocement, nous avons obtenu des résultats favorables.

Dès la première injection, les symptômes douloureux se sont amendés ainsi que les phénomènes inflammatoires qui les accompagnaient. La température, après avoir présenté parfois une ascension passagère, n'a pas tardé à baisser progressivement.

Chez sept malades l'amélioration fut sensible après la deuxième injection quotidienne. Chez six autres, il fut nécessaire de pratiquer 3 injections faites tous les jours (3 cas), ou tous les 2 jours (3 cas). Enfin dans quatre cas, quatre injections faites tous les jours (2 cas) tous les deux jours (2 cas) furent nécessaires pour amener la rétrocession des symptômes. Du 6e au 12e jour, selon le cas, on voit le gonflement disparaître, la douleur s'atténuer, l'épanchement qui avait augmenté après la première injection, se tarit complètement. Enfin surtout les mouvements deviennent possibles : au bout de quelques jours, le malade mobilise spontanément son articulation.

Dans les 15 cas de mono-arthrite du genou que nous avons traités, les résultats de la thérapeutique furent nets et rapides. Au bout de 2 ou 3 injections, l'épanchement articulaire ne s'est pas reproduit.

Le gonflement a disparu et les malades mobilisèrent spontanément leur genou; la température qui s'était maintenue souvent entre 38° et 39° pendant la durée du traitement sérique, tomba aux environs de 37° et la guérison totale survint toujours au bout de 8 jours de traitement.

Nous avons traité quatre malades atteints d'arthrite du poignet; l'arthrite étant isolée dans deux cas, asso-

ciées dans deux autres à une autre manifestation articulaire (cou-de-pied, genou). Il est souvent difficile ainsi que nous l'avons signalé par ailleurs d'injecter une quantité notable de sérum dans l'articulation du poignet; une partie du liquide injecté fuse toujours dans la région périarticulaire (cou-de-pied, genou). La guérison a été généralement plus lente (10 jours environ après 2 injections sériques). Il en a été de même dans les trois cas d'arthrite tibio-tarsienne que nous avons traités; les mêmes difficultés se sont rencontrées; cependant la guérison totale est toujours survenue en 8 à 10 jours.

Les résultats ont été aussi satisfaisants, la guérison a été aussi rapide chez les malades atteints de formes polyarticulaires du rhumatisme blennorragique dans tous les cas où nous avons pu injecter le sérum dans chacune des articulations atteintes.

C'est ainsi que chez les deux malades où les deux genoux étaient atteints, la guérison totale fut obtenue en moins de 10 jours après quatre injections de sérum dans chacune des articulations malades. Il en fut de même chez le malade de notre observation 3 atteint de localisations multiples au niveau du genou, de l'épaule et du poignet. Après trois injections de 20 centimètres cubes de sérum dans le genou, deux injections de 5 centimètres cubes dans l'épaule, trois injections de 3 centimètres cubes dans le poignet, la guérison fut totale le 10e jour avec restitution fonctionnelle complète de toutes les articulations atteintes. Dans l'observation 5, le malade présentait un rhumatisme localisé au genou et au cou-de-pied, la guérison fut complète le 10e jour

après trois injections de 30 centimètres cubes dans le genou, et trois de 4 cmc. 4 et 2 centimètres cubes dans la tibio-tarsienne. Il en fut de même chez un autre malade (Obs. 6), atteint d'arthrite du cou-de-pied et du poignet qui guérit en 12 jours (il avait reçu 2 injections de 8 et 4 centimètres cubes dans le cou-de-pied et 2 de 2 centimètres cubes dans le poignet.)

Par contre, dans un cas de rhumatisme du genou et de l'épaule (obs. 15), nous ne pûmes pratiquer des injections sériques dans l'épaule et dûmes nous contenter d'injections intraveineuses. L'épaule guérit lentement, le malade conservant un certain degré de raideur articulaire, tandis que le genou retrouva en 8 jours toute sa souplesse après 3 injections intra-articulaires de sérum. Ce fait prouve encore que pour obtenir une action thérapeutique efficace, le sérum doit être injecté dans l'articulation elle-même.

En somme sur les seize malades traités, quatorze ont guéri; la guérison a été totale, nous n'avons jamais observé de passage à l'état chronique avec ankylose, dans tous les cas où le sérum a pu être injecté dans l'articulation malade.

De ces résultats nous pouvons conclure que les règles, que nous avons déduites de la pratique de la sérothérapie antiméningococcique et de l'étude expérimentale que nous avons faite, étaient exactes et pouvaient être appliquées en clinique humaine au traitement du rhumatisme blennorragique. Le sérum employé en injections intra-articulaires répétées donne

dans la presque totalité des cas, des résultats favorables.

Difficultés. — La sérothérapie peut être appliquée aisément au traitement des épanchements du genou et de l'articulation scapulo-humérale.

Le traitement est déjà moins aisé au niveau des articulations du poignet, du coude et du cou-de-pied. La découverte de l'interligne articulaire, et la ponction de l'articulation sont souvent très délicates; l'injection intra-articulaire occasionne parfois par la distension de l'articulation quelques douleurs passagères sans doute, mais assez vives.

Il est même tout à fait impossible de pratiquer ponctions et injections au niveau des articulations des doigts des orteils, du tarse et du carpe.

Le champ d'action de la sérothérapie antigonococcique est donc limité.

Accidents. — La sérothérapie antigonococcique ne présente pas d'inconvénients fâcheux.

Sans doute on peut non seulement observer après son emploi, les éruptions sériques, que provoque souvent l'injection à l'homme de sérum équin, mais en outre il n'est pas exceptionnel de constater une réaction locale consécutive à l'injection intra-articulaire de sérum.

Chez deux de nos malades, le phénomène fut particulièrement net : de 4 à 6 heures après l'injection, la température monta de 1/2 à 1 degré; la jointure se tuméfia et devint très douloureuse. Ces phénomènes sans gravité ne durèrent que quelques heures. Ils sont comparables à certains accidents du même ordre observés après les injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique.

Faut-il par ailleurs attribuer à l'injection intra-articulaire de sérum (au niveau du genou) la phlébite légère du mollet que présenta une de nos malades. Nous ne le pensons pas. Cette femme qui était enceinte souffrait d'une infection gonococcique sévère et se trouvant dans un état général très mauvais avait sans doute d'autres raisons pour être atteinte de phlébite.

Echecs. — Dans deux cas, la sérothérapie antigonococcique a échoué complètement. Le premier cas concerne une femme enceinte (Obs. 10), dont l'état général était très mauvais et qui n'a tiré aucun bénéfice de notre intervention. Nous ne saurons tirer de conclusions de ce cas complexe.

Notre seconde observation (Obs. 16) est celle d'une femme de 40 ans, souffrant de rhumatisme gonococcique grave du genou et de l'épaule, et qui avait été successivement traité sans succès par la vaccinothérapie (6 injections pratiquées en 15 jours) et la production d'un abcès de fixation. La sérothérapie antigonococcique n'amena aucune modification et la malade fut évacuée avec une arthrite ankylosante de son genou. Il résulte de ce cas que l'action du sérum est d'autant plus efficace qu'elle est plus précoce comme cela a lieu d'ailleurs pour les autres sérothérapies. Dans les arthrites évoluant depuis plus de six semaines l'injection de sérum ne produit aucun résultat favorable.

TRAITEMENT DES AUTRES LOCALISATIONS DE LA BLENNORRAGIE

En dehors du rhumatisme blennorragique, nous n'avons appliqué la sérothérapie antigonococcique locale qu'à un nombre de cas encore restreint; mais dans l'état actuel de nos recherches, les résultats de ce traitement sont beaucoup moins favorables. Néanmoins, il nous paraît intéressant d'indiquer quelle technique nous avons employée dans chaque cas particulier et quels résultats nous en avons obtenus.

Urétrite. — Les injections intra-urétrales de sérum n'amènent que très exceptionnellement la guérison rapide des urétrites. L'action du sérum nous a paru incontestable, mais insuffisante et incomplète.

Même dans les cas traités très précocement, nous n'avons pu obtenir avec le sérum seul la guérison rapide de l'urétrite.

Dès le 3e ou 4e jour, l'écoulement devient de plus en plus fluide et diminue considérablement; les phénomènes inflammatoires (douleur, tuméfaction) disparais-

sent; il subsiste cependant un écoulement léger, très riche en gonocoques qui ne cède pas à la continuation du traitement sérique.

Nous avons pensé que cette guérison incomplète était due à la localisation du gonocoque dans les glandes et les replis de la muqueuse où il pouvait aisément se soustraire à l'action du sérum. Aussi avons-nous essayé de provoquer la sécrétion abondante de ces glandes et l'expulsion de leur contenu.

Après avoir expérimenté sans résultats différents agents : (nitrate d'argent, nitrate de pilocarpine), nous avons obtenu des résultats plus satifaisants en employant le procédé préconisé pour les traitements des plaies de guerre par Wright : l'instillation d'eau salée hypertonique, qui est suivie de sécrétion glandulaire importante.

Les résultats fournis par ce traitement combiné (instillation de sérum antigonococcique, puis instillation d'eau salée hypertonique) ont été meilleurs, mais ils sont encore trop inconstants et trop peu nombreux, les échecs en sont encore trop fréquents pour que nous conseillions de substituer le traitement sérique au traitement classique par les antiseptiques.

Néanmoins nous avons obtenu dans certains cas une guérison totale en 5 à 10 jours, guérison définitive, se maintenant au delà d'un mois après la fin du traitement, et nous croyons intéressant de publier la technique que nous avons employée.

Technique. — Le premier jour du traitement : Instiller dans l'urètre postérieur et antérieur (à l'aide d'un instillateur N° 11

ou 12 ajusté à une seringue), 7 à 8 centimètres cubes environ de sérum. Aussitôt après l'injection, appliquer un lien souple une (compresse roulée) à la base du gland; conserver ce lien pendant 2 heures afin d'empêcher le reflux du sérum injecté.

Répéter cette instillation 4 fois par jour.

Faire uriner le malade avant chaque instillation.

La dernière instillation de la journée sera faite, le malade étant au lit; il conservera le lien aussi longtemps que possible dans la nuit.

Ce traitement sera appliqué pendant 4 jours consécutifs. Le 5e jour : on instillera le matin 8 centimètres cubes d'eau salée hypertonique :

Eau distillée..... 100
NaCl..... 10
Solution stérilisée.

La 2e instillation de la journée sera une instillation de sérum.

La 3e instillation de la journée sera une instillation d'eau salée hypertonique.

La 4e instillation de la journée sera une instillation de sérum.

Le 5e jour, même traitement que le 4e.

On pratiquera en même temps le 1er et le 4e jour une injection intramusculaire de 20 centimètres cubes de sérum.

Ce traitement est facilement toléré par les malades. Ils peuvent conserver, sans difficulté, le sérum dans l'urètre grâce au lien qui oblitère le gland.

Lors des premières instillations, le passage de l'instillateur dans l'urètre enflammé est parfois fort douloureux et il sera souvent préférable d'instiller au préalable dans l'urètre antérieur au moyen d'une seringue urétrale

ordinaire quelques centimètres cubes d'une solution de cocaïne.

Dès le 2e jour, et c'est un des effets les plus immédiats et les plus constants du traitement, les phénomènes inflammatoires disparaissent totalement et le passage de l'instillateur ne provoque plus aucune douleur.

Nous n'avons jamais observé de cystite consécutive aux instillations de sérum.

Par contre, chez un malade, nous avons vu survenir une orchi-épididymite le 4e jour du traitement.

Résultats. — En employant la technique préconisée plus haut, c'est-à-dire en combinant les instillations de sérum antigonococcique avec celles d'eau salée hypertonique, nous avons obtenu dans 10 cas une guérison totale au bout de 5 à 10 jours de traitement.

Nous avons pu vérifier dans les 10 cas que la guérison se maintenait au-delà d'un mois après la fin du traitement et que l'écoulement ne réapparaissait pas après l'épreuve classique de la bière.

Dès la première journée d'instillations, les phénomènes douloureux et inflammatoires s'atténuent, l'écoulement se fluidifie et diminue considérablement; le plus souvent le quatrième jour, il ne subsiste qu'une goutte, riche cependant en gonocoques.

Pendant 3 à 6 jours nous pratiquons alors les instillations combinées de sérum antigonococcique et d'eau salée hypertonique et il ne subsiste plus qu'un écoulement blanchâtre ne renfermant plus de gonocoques, qui se tarit quand on cesse les instillations.

TABLEAU I. — **Guérisons totales.**

DATES	N°s	NOMS	RÉGIMENTS	DÉBUT	FORME		COMPLICATIONS	SÉRUM PUR + NACL 15 %		TRAITEMENT ÉVOLUTION	OBSERVATIONS
					Douleurs	Écoul. purulent					
10 Février	15	Gil...	301e Inf.	4 Février	++	++	0	4 instillations le 10, 11 et 12	13, 14 et 15 4 instillations	Guérison le 15	Guérison maint. jusqu'au 3 Mars, quitte l'hôpital. Pas d'écoul., pas de gono (Epreuve de la bière).
27 Février	19	Dile...	Travailleur italien	17 Février	+	++	0 Epispade	4 instillations le 27, 28, 1er mars	2, 3, 4, 5, 6, 7	Guérison le 7	Sort guéri le 27 (Evacuation)
28 Février	20	Samp...	*id.*	18 Février		++	0	4, 8, 12	3, 4, 6, 7	Le 8 goutte sans gono. *Id.* le 9. Le 10 rien.	Sort guéri le 27
1er Mars	23	Don...	*id.*	18 Février	++	+	0	1, 2, 3 4 inst.	5, 6, 7, 9, 10	Goutte le 8, gono —. Le 10 goutte gono —	Sort guéri le 27
3 Mars	26	Lar...	71e inf.	20 Février	++	++	Balante	3, 4, 5	6, 7, 8, 9	Goutte claire le 8. Gono —. Le 9 *idem.*	Sort guéri le 27 après bière
3 Mars	27	Des...	81e R.A.L.	26 Février		++	0	3, 4, 5	6, 7, 8, 9	Le 7, absence de gono.	Sort guéri le 27
3 Mars	28	Mag...	.....	23 Février	+	+	0	3, 4, 5	6, 7, 8, 9, 11 12, 13, 14	Le 12 gono + Le 15 gono —	Sort guéri le 27
5 Mars	29	Masc...	23e drag.	20 Février		++	0	5, 6, 7	8, 9, 10 12, 13, 14 15	Le 10 gono + Le 13 gono + Le 15 gono —	Sort guéri le 27
5 Mars	31	Deso...	6e génie	1er Mars	++	+	0	5, 6, 7	8, 9, 10	Ecoulement disparu le 10	Totalement guéri le 27
27 Février	11	Taï...	Médecin auxiliaire	28 Février	++	+	0	28, 1, 2, 3	.....	Ecoul. disparu le 4, réap. le 5. Pas de gono.	Guérison totale, revu le 10 Avril (après bière et coït).

TABLEAU II. — Améliorations ou Guérisons Rapides

DATES	N°	NOMS	RÉGIMENTS	DÉBUT	FORME		COMPLICATIONS	SÉRUM PUR	NACL 5 %	ÉVOLUTION	OBSERVATIONS
					Douleurs	Ecoul. purulent					
31 Janvier	7	Coll...	14e inf.	24 Janvier	+	++	0	31, 1, 2 3, 4	5, 6, 7, 8 9, 10, 11 14, 15	Le 11 gono +	Le 15, commence un traitement au permanganate. Guéri le 18 (3 lavages). Sort guéri le 10 Mars.
31 Janvier	8	Dona...	.....	22 Janvier	+	++	0	3, 1, 2	3, 4, 5, 6 7, 8	Le 6 goutte Gono + *Idem* le 9.	Instillation de protargol. Guérison le 14. Maintenue le 28 à son départ.
1er Février	11	Sar...	Aspirant A. T.	8 Janvier	+	++	0	1, 2, 3, 4	5, 6, 7 12, 13, 14 16, 17, 18 19, 20	Le 7, écoulement nul. Le 10, reprise d'écoulement. Gono + Le 14 gono + Le 21 gono —	Guérison maintenue à son départ le 10 Mars. Revu le 16 Avril guéri.
3 Février	13	Bar...	111e inf.	22 Janvier	++	+	Balante	3, 4, 5, 6	7, 8, 9, 10 13, 14, 15 17, 18, 19 20	Le 10 goutte Gono + *Idem* le 13. Le 21 goutte Gono + Idem le 22.	Sort guéri le 10 Mars (bière)
16 Mars	33	Char...	54e R.A.C.	6Mars		++	0	17, 18, 19	20, 21, 23	Le 22, goutte Gono —	Evacué le 27 Sans nouvelles

+ accentué; ++ très accentué.

TABLEAU III. — **Améliorations obtenues (Sérum seul).**

DATES	N°s	NOMS	RÉGIMENTS	DÉBUT	FORME		COMPLICATIONS	TRAITEMENT		ÉVOLUTION	OBSERVATIONS
					Douleurs	Écoul. purulent					
29 Janvier	3	Mer...	161e inf.	16 Janvier	0	+ +	0	4 instillations 29, 30, 31, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14.	Le 5 gono +. Le 8 gono —. Le 10 goutte, gono +.		On fait quelques instillations nitrate le 15, 16, 17. Guérison le 18. Sorti le 28 guéri.
29 Janvier	4	Red...		17	+	+ +	0	Même histoire			
29 Janvier	5	Gour...		14	+	+ +	0				
30 Janvier	6	Ber...									
	9	Pati...									
	11	Bag...	Sergent								
Cas aggravés ou sans influence.											
1er Mars	34	Phili...	Travailleur italien	25.2	+	+ +	0	25, 26, 27.		28 Février Orchite	
3 Février	12	Card...	23e drag.	20.1	+	+ +	0	4, 5, 6, 7, 8, 9.			Aucune action
5 Février	14	Mont...	16e art.	18.1	0	+ +	0	7, 8, 9, 10, 11, 12.			Continue le traitement par le Mn O' K. Aucune action

+ accentué : + + très accentué

3 Mars 1918	Lt Bourr...	Urétrite datant du 22 Février. Douleurs très marquées des testicules. Scrotum infiltré; hydrocèle. Gros testicule induré, épididyme gros, douloureux.	Ponction de la vaginale et injection de 5 cmc de sérum. Ponctions et injections répétées 4 et 5 Mars.	Le 3 au soir, diminution des douleurs, disparition le lendemain. Testicule reprend son volume normal. Le 7, il ne subsiste qu'une petite induration de l'épididyme qui disparaît le 10.
5 Mars	Vincent...	Urétrite depuis Décembre. Depuis 4 jours douleurs très marquées, fièvre 39°4. Testicules gros, douloureux.	Injection dans la vaginale de 5 cmc de sérum le 5. *Idem* le 6 et le 7.	Amélioration considérable le 5 et le 6. Le 8, tous les symptômes ont disparu. Guérison totale le 23 Mars.
5 Mars	Guer...	Urétrite aiguë depuis le 1er Mars. Orchite ayant débuté le 3 Mars. Douleurs, fièvre 38°9. Tuméfaction; hydrocèle. Epididyme gros, douloureux.	Ponction (2 cmc), liquide louche dont culture = gono. Injection 5 cmc dans la vaginale. Répétée le 6 et le 7.	Disparition des douleurs le soir du 5. Température redevient normale. Les symptômes s'amendent. Guérison totale le 12.
16 Mars	Mass...	Urétrite aiguë datant du 28 Février. Orchite ayant débuté le 16.	Injection de 5 cmc de sérum dans la vaginale.	Amélioration rapide. Guérison.
1er Mars	Brun...	Urétrite datant de fin Décembre. Début de l'orchite 22 Février. Douleurs, tuméfaction. Hydrocèle légère, funiculite. Tête de l'épididyme tuméfiée et douloureuse.	Après ponction de la vaginale, injection 2 cmc de sérum. Injection 7 cmc répétée le soir. 4 Mars, nouvelle injection 3 cmc.	Suppression rapide des douleurs. Tuméfaction et induration disparaissent.
28 Février	Doiz...	Urétrite datant de Janvier. Début de l'orchite le 28 Février. Douleurs marquées, épididyme gros et douloureux.	Le 1er Mars, injection 7 cmc dans la vaginale. Le 2, nouvelle injection 5 cmc.	Les douleurs diminuent. Guérison totale le 8 Mars.
21 Mars	Rouss...	Urétrite ancienne datant de 1 an. Depuis le 17, douleurs très marquées, funiculite. Gros testicule douloureux, tuméfié. T. 39°2.	Le 21 Mars, injection dans la vaginale 5 cmc. Le 22 Mars, 5 cmc.	La douleur disparaît. Les signes d'inflammation s'atténuent. Guérison totale le 8 Mars.
28 Mars	Marq...	Urétrite datant de fin Décembre. Orchite débutée le 28 Mars. Douleurs, tuméfaction.	Les 29, 30, 31 Mars, injection dans la vaginale de 5, 7, 5 cmc de sérum.	Guérison totale le 9 Avril.
16 Août 1919	Schult...	Urétrite du 15 Juillet. Début de l'orchite le 12 Août. Douleurs, testicule droit tuméfié, douloureux, épididyme induré et tuméfié.	Injection intra-vaginale de 3 cmc de sérum le 16. Le 18, 5 cmc et le 21, 4 cmc.	Disparition des douleurs. Disparition progressive de la tuméfaction. Guérison totale le 26 août.

La guérison nous a paru d'autant plus rapide que le traitement était appliqué à une date plus rapprochée du début de l'apparition des symptômes.

C'est ainsi que chez un de nos malades, Tul..., sur lequel nous avons commencé les instillations de sérum le jour même de l'apparition de l'écoulement, la guérison complète a été obtenue en moins de 4 jours de traitement, guérison totale maintenue au bout de deux mois.

Par contre, chez 16 malades, dont un traité dès les premières heures après l'apparition de l'écoulement, le traitement n'a amené que des améliorations ou des guérisons tardives.

Dans 2 cas, la guérison n'a été obtenue qu'après 17 et 20 jours de traitement; chez les autres malades, nous abandonnâmes le traitement sérothérapique au bout de 11 à 14 jours. Les malades furent traités quelques jours par des lavages au permanganate dans certains cas, par des instillations de protargol dans d'autres qui amenèrent rapidement la guérison.

Orchites. — La sérothérapie antigonococcique nous a donné des résultats très satisfaisants dans le traitement de l'orchi-épididymite gonococcique.

Afin de faire pénétrer le sérum en contact aussi intime que possible avec l'organe infecté, nous avons injecté le sérum antigonococcique dans la vaginale.

Cette injection est facile, non douloureuse et très bien tolérée.

Après désinfection de la peau du scrotum avec une goutte de teinture d'iode, on enfonce l'aiguille dans le testicule, puis

on retire légèrement. On aspire à ce moment et on recueille souvent une goutte de sérosité louche où il est possible de déceler des gonocoques. L'injection de 4 à 5 centimètres cubes de sérum est alors poussée lentement; elle forme un véritable hydrocèle autour du testicule malade.

Dès les premières heures qui suivent l'injection sérique, les malades signalent toujours une disparition presque totale des douleurs.

Au bout de 2 ou 3 jours, les phénomènes inflammatoires s'atténuent et disparaissent, le gonflement diminue, le testicule reprend un volume normal; il ne subsiste qu'une induration au niveau de l'épididyme qui s'atténue progressivement.

Chez neuf malades ainsi traités, la guérison a été rapide.

Nous n'ignorons pas que dans de nombreux cas l'orchite gonococcique s'améliore spontanément par le repos au lit et nous avons vu que les thérapeutiques préconisées contre l'orchite (vaccinothérapie, injections sous-cutanées de sérum antiméningococcique) sont suivis de très bons résultats. Mais la rapidité et la constance des guérisons totales obtenues, nous permet de conclure de nos observations que le traitement sérothérapique exerce sur cette complication une action bienfaisante incontestable.

Ophtalmies. — Nous avons également traité par le sérum avec la collaboration de M. Félix Terrien, quelques cas d'ophtalmie gonococcique avec lésions cornéennes marquées.

Chez deux malades la guérison est survenue à la suite

d'injections répétées sous-conjonctivales de quelques millimètres cubes de sérum antigonococcique, associées à des instillations conjonctivales de sérum.

Par contre, dans 5 autres cas, les injections de sérum n'exercèrent pas la même heureuse influence et on dut recourir pour achever le traitement aux instillations de nitrate d'argent et au lavage au permanganate.

En l'état actuel, l'action du sérum anti-gonococcique dans le traitement de l'ophtalmie blennorragique ne nous paraît pas démontrée et nous ne saurions conseiller de le substituer aux instillations de nitrate d'argent.

*
* *

Vulvo-vaginites. — Nous n'avons appliqué la sérothérapie antigonococcique qu'à trois cas de vaginite aiguë. Dans ces trois cas, l'application renouvelée plusieurs fois par jour de tampons fortement imbibés de sérum antigonococcique amenèrent rapidement la guérison. Les phénomènes inflammatoires, les douleurs, l'écoulement se sont rapidement atténués au bout de quelques jours de traitement et nous avons observé des guérisons, totales.

De même dans deux cas de vulvo-vaginite nous avons obtenu chez des petites filles de 3 et 5 ans des guérisons rapides par l'application de compresses vulvaires imbibées de sérum et l'injection dans le vagin, au moyen d'une seringue, d'un centimètre cube de sérum, pratiquée pendant cinq jours consécutifs.

En somme tandis que, appliquée au traitement du

rhumatisme gonococcique la sérothérapie antigonococcique a donné quatorze fois sur seize des résultats satisfaisants, son action est beaucoup plus incertaine pour le traitement des autres localisations de la gonococcie : sur 26 malades atteints d'urétrite que nous avons traités, nous n'avons observé que chez 10 d'entre eux, des guérisons rapides et définitives.

Dans l'orchite l'action du sérum nous a paru incontestable par la rapidité et la constance des guérisons. Par contre, l'ophtalmie gonococcique ne semble pas bénéficier de la sérothérapie. De nouvelles recherches sont encore nécessaires pour perfectionner la technique dans ces cas.

CONCLUSIONS

I. — Les résultats obtenus par la sérothérapie anti-méningococcique ont mis en évidence les règles qui doivent présider à l'emploi d'un sérum anti-microbien; la parenté existant entre le méningocoque et le gonocoque incite à appliquer à l'infection gonococcique les mêmes principes de sérothérapie. Nous avons étudié l'action sur les différentes localisations de la blennorragie d'un sérum injecté *in situ*.

II. — Par injections intraveineuses répétées de doses croissantes de gonocoques, il est possible d'obtenir un sérum antigonococcique actif possédant des propriétés agglutinantes, bactériolytiques, bactéricides et doué de propriétés thérapeutiques contre les différents échantillons de gonocoques. Le sérum préparé par M. M. Nicolle remplit toutes ces conditions.

III. — Pour éprouver la valeur de ce sérum nous avons essayé de déterminer chez l'animal une maladie expérimentale à évolution toujours identique à elle-même,

qui nous permit de juger les effets thérapeutiques du sérum.

L'injection dans la chambre antérieure de l'œil du lapin d'une émulsion de gonocoques provoque l'apparition d'une ophtalmie caractérisée par une iridocyclite à forme torpide, à tendance exsudative très manifeste avec formations de synéchies et hypopyon abondant. Elle évolue en 10 à 15 jours, se termine par une occlusion totale de la pupille avec exsudats dans le champ pupillaire et troubles partiels de la cornée.

L'ophtalmie gonococcique réalisée de cette façon a tous les caractères d'une maladie expérimentale, suffisamment fixée dans ces symptômes et constante dans son évolution.

Les gonocoques ne se multiplient pas dans les lésions observées. Les lésions sont identiques lorsqu'on injecte à l'animal des gonocoques tués par la chaleur.

III. — L'injection d'une émulsion de gonocoques dans le canal rachidien du singe (mac. rhésus et mac. cynomolgus) provoque l'apparition d'une méningite purulente aiguë, se terminant toujours par la mort au bout de 12 à 48 heures. Les gonocoques sont décelables dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang des animaux.

IV. — L'injection de sérum spécifique dans la chambre antérieure de l'œil pratiquée 24 heures après l'inoculation microbienne modifie complètement l'évolution de l'ophtalmie du lapin : la gravité des lésions

est beaucoup moindre, la guérison beaucoup plus rapide (4 à 6 jours) et plus complète. Ce résultat favorable est obtenu dans la presque unanimité des cas.

L'injection intra-musculaire, intra-veineuse, intra-conjonctivale de sérum est sans influence sur l'évolution de l'ophtalmie gonococcique; l'injection intra-oculaire de sérum antiméningococcique ou antidiphtérique est aussi inefficace.

V. — L'injection intra-rachidienne de sérum antigonococcique, pratiquée chez le singe 24 heures après l'inoculation intra-rachidienne de gonocoques, arrête l'évolution fatale de la méningite gonococcique et amène la guérison.

VI. — Chez l'homme, la sérothérapie antigonococcique, employée en injections intra-articulaires, a une action très favorable sur les arthrites blennorragiques. Le traitement est simple et facilement applicable, sauf aux petites articulations. Il amène au bout de quelques injections la cessation progressive de tous les symptômes avec restitution fonctionnelle complète de l'articulation.

Il ne présente pas d'inconvénients fâcheux et constitue dans la plupart des cas le meilleur moyen de traitement du rhumatisme blennorragique.

VII. — Les applications que nous avons faites du sérum antigonococcique au traitement des autres localisations de la blennorragie nous ont montré que dans ces

conditions le sérum avait une action beaucoup moins favorable et ne donnait que des résultats incomplets et variables.

De nouvelles recherches sont encore nécessaires pour perfectionner la technique de la sérothérapie dans les différentes localisations de l'infection gonococcique.

Vu : le Président,
Léon BERNARD

Vu : Le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

S. S. Abouloff. — A propos du traitement des affections gonococciques par le sérum antigonococcique. *Roussky Wratch*, 23 Juin 1912, p. 1063, n° 25 et *Munch. med. Woch.* n° 12, 25 Mars 1913, p. 664.

Amoss et Eberson. — The passage of meningococcic agglutinins from the blood to the spinal fluid of the monkey. *The Journ. of exper. med.*, T. XXIX, n° 61, Juin 1919.

Besse et Christides. — Essai d'inoculatiou du gonocoque sous la muqueuse utérine du cobaye. *Journ. de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, t XXVI, n° 2, Mai 1916, p. 152.

Bumm. — Der Mikroorganisme der Gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen. *Gonococcus Neisser*. Wiesbaden, 1895.

Brun. — L'arthrite aiguë d'origine blennorragique. *Thèse de Paris*, 1881.

Bruck. — Ueber Spezifische Immunkorper geger Gonococcus. *Deutsch med. Woch*, 23 Août 1906, p. 1368, n° 31. — Ueber Spezifische Behandlung gonorrhoischer Prozesse. *Deutsch med. Woch*, 1909, n° 11, 25 Mars, p. 453.

Bruck et Meirowsky, in Kolle et Wassermann. — *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. Immunitat bei gonococcie. Article de Bruck. T. III, p. 647.

Bruckner et Christeanu. — Septicémie expérimentale à gonocoques. *C. R. Soc. Biologie*, 26 Mai 1906, t. LX.

Chassaignac. — Antimeningoccie serum. *Ann. of urol. N. Y.*, 1908, p. 381.

de Christmas. — Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. *Annales Institut Pasteur*, t. IX, n° 4, 1895, n° 4 et t. XIV, n° 3, 1900, p. 331.

Ciuffo. — La seroterapia antigonococcica. *Giorn. ital. delli malatt. ven.* Milano 1911, t. LII, p. 51.

— Sieri antigonococci loro azione curativa et fenomeni anafilaticci, *id.*, 1916, t. LXII, p. 815.

Corbus. — Treatment of gonorrhea and its complications by antigonococcic serum. *The Journ. of am. med. Ass.* 9 Mai 1914, T. LXII, n° 19, p. 1462.

Colombo. — Das Gonokokken serum in der therapie der Gonoblenhorroe der Bindehaut der Neugeborene und serum Wierkungsweise. *Klin Monatbl. fur Augenhülfe*, Bd 13, 1912, p. 387. Juin-Juillet.

W. S. Cole et D. J. Lloyd. — Preparation of solid and liquid media for cultivation of gonococcus. *Journ. of physiology and bacter.*, n° 2, Avril 1917, p. 269.

Louis Cruveilhier. — Traitement de la blennorragie par les virus vaccins sensibilisés. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 158. p. 1287, 4 Mai 1914.

— *C. R. Soc. Biologie*, 4 Juin 1913, 19 Avril, 28 Juin, 5 Juillet, 12 Juillet, 26 Novembre, 6 Décembre.

— *Paris médical*, 15 Août 1913.

Damforth. — Observation on the use of antigonococcic serum with report of cases. *Buffalo med. Journ.*, 1909 Janvier, t. LXV, p. 13.

Demskaya. — Sur l'obtention d'un sérum antigococcique et son application clinique. *Roussky Wratch*, 1913, n° 18, *et Munch. med. Woch.*, 28 Octobre 1913, p. 241.

Robert Debré et Jean Paraf. — Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique : I. Ophtalmie expérimen-

tale du lapin. Son traitement par un sérum spécifique. II. Méningite cérébro-spinale aiguë déterminée chez le singe III. Immunisation des lapins. *C. R. Soc. Biologie*, 6 et 20 Décembre 1913, t. LXXV, p. 512 et 556, 17 Janvier 1914, p. LXXVI, p. 88.

— Principes généraux et bases de la sérothérapie antigonococcique. *La Presse Médicale*, n° 101, 13 Décembre 1913.

— La sueroterapia antigonococcica. Reglas generales para su applicaccion en el hombre. *Laboratorio*, n° 6, Octobre 1917, p. 181.

— A propos de l'ophtalmie expérimentale à gonocoques du lapin. Réponse à M. Mezencescu et D. Holban. *C. R. Soc. Biologie*, t. LXXXII, 1919, p. 737.

— Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections locales de sérum antigonococcique. *Bullet. et Mém. de Soc. méd. hôpitaux*. Séance du 31 Octobre 1919.

Robert Debré. — Recherches épidemiologiques cliniques et thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. *Thèse de Paris*, 1911.

Robert Debré et H. Lemaire. — Etude sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien. *Journal de physiologie et path. expér.*, Mars 1911.

Félix Terrien, Robert Debré et Jean Paraf. — Etude expérimentale de la sérothérapie antigonococcique. *(Sous presse). Annales de l'Institut Pasteur.*

Flexner. — Experimentelle Cerebrospinal Meningitis und ihre. Serumbehandlung. *Centralbl. f. Bakt., Orig.*, 1906, volume XLIII, p. 99.

— Experimental Cerebrospinal Meningitis and its Serum Treatment, *Journal of the American Medical Association*, 1906, volume XLVII, p. 560.

— Contributions to the Biology of Diplococcus intracellularis, *Journal of Experimental Medicine*, 1907, volume IX, p. 105.

— Experimental Cerebrospinal meningitis in Monkeys,

Journal of Experimental Medicine, 1907, volume IX, p. 142.

Flexner. — Concerning a Serum Therapy for Experimental Infections with Diplococcus Intracellularis. *Journal of Experimental Medicine*, 1907, volume IX, p. 168.

— The Present Status of the Serum Treatment of Cerebrospinal Meningitis, *Journ. of the American Medical Association*, 1909. Volume LIV, Avril 1909, p. 541.

— Local specifie therapie of infections. *Annales Institut Pasteur*, t. XXX, 1914, Mars, nº 3, p. 109.

Fisichella. — Azione delle seroterapia antigonococcica. *Policlinico*, 5 Octobre 1911.

— Xe Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 10 Juin 1908.

Ghon et Schlagenhaufer. — Beitrage zur zuchtung der Gonococcus Neisser, *Wien. Klin. Woch.*, 1893, nº 34, p. 619.

Heineman et Gaterwood. — Concentration of antigonococcic serum. *Journ. of infect diseases*, vol. X, Mars 1912, p. 416, nº 3.

Herbst. — Antigonococcic serum *Illinois med. Journ.*, 1909, XV, p. 643.

— Serum treatment of gonorrhea with report of cases

Jadasson. — Allgemeine ætiologie, pathologie, Diagnose und Therapie der Gonorrhoe. *Handbuch der Geschlecht Krankheiten*, Bd I, Wien und Leipzig, 1910.

Jarvis. — La vaccinothérapie des infections gonococciques. *Presse médicale*, 5 Mars 1910, nº 19.

Jundelli. — Bakteriologische Studien ueber Gonococcus Neisser. *Arch. für Derm. und Syph.*, p. 413, Mai 1902, nº 5.

— Experimentelle och Kliniska under sokningar ofner Gonococcus. *Centralblatt fur Bakt.*, Bd 29, nº 5, Février 1901, p. 224. *Hygiea* Bd. LXII, 1900, nº 6, p. 604.

Koch. — Etudes bactériologiques sur le méningocoque. *Thèse de Paris*, 1909.

Kolle et Wassermann. — Ueber antimeningokokken serum *Deutsch Med. Woch.*, n° 16. 17 Avril 1906, p. 609.

Krist. — Antigonococcic serum in gonorrhea. *Kharkov med. Journ.*, 1909, VIII, p. 362.

Louis (Birmingham). — Treatment of gonorrhoe by antigonococcic serum. *London med. Society*, 15 Mars 1910, *Brit. med. Journ.*, 20 Mars 1910.

Leschnew. — Zur Frage Behandlung mit Antigonokokken serum. *Folia urologica*, T. V, n° 3, Août 1910.

Le Moignic, Sezary et Demonchy. — Lipo vaccin antigonococcique, *C. R. Soc. Biologie*, t. LXXXI, 23 Mars 1918, p. 299.

Marfan et R. Debré. — Gonohémie et manifestations viscérales multiples. Essai de traitement par le vaccin de Wrigth et le sérum antiméningococcique. *Bullet. et Mémoires Soc. méd. Hôp.*, 3 Juin 1910.

Moore. — Antigonococcic serum. *Texas state med. Journ.*, 1909, p. 675.

Mezencescu et D. Holban. — Sur l'ophtalmie expérimentale à gonocoques chez le lapin. *C. R. Soc. Biologie*, T. LXXXII, 24 Mai 1919, p. 530.

Morax. — Recherches bactériologiques sur l'étiologie des conjonctivites aiguës. *Arch. gén. méd. de Paris*, 1894, t. XII, p. 542.

Netter et R. Debré. — Étude de la perméabilité méningée au sérum de cheval chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 10 Juillet 1909, t. XXII, p. 871.

— *La méningite cérébro-spinale.* Masson, 1911.

Nicolle (Ch.). — Un vaccin antigonococcique atoxique. Séance du 10 Octobre. *Assoc. d'urologie. Gaz. des Hôp.*, 86e an., n° 20, 21 Octobre 1913, p. 1876.

Nicolle (Maurice)-Debains, Jouan. — Études sur les méningocoques et les sérum antiméningococciques. *Annales Institut Pasteur*, t. XXXII, n° 4, Avril 1918.

— Recherches de l'action bactéricide de divers sérums anti-microbiens. *Id.*, t. XXXIII, n° 5, Mai 1919.

— Recherches sur les antigènes gonococciques et méningococciques. *Id.*, t. XXXIII, n° 4, Avril 1919.

Nicolle (M.) et Debains. — Sur les races de pneumocoques avec remarques générales sur les antigènes. *Bullet. Acad. médecine*, 24 Juin 1919.

Neisser. — In Kolle et Wassermann. *Handbuch. der Pathogenen Mikroorganismen*, t. III, p. 580.

Nicolayssen. — Zur Pathogenität und Giftigkeit des Gonococcus. *Centralblatt fur Bakt.*, Bd. 22, n°s 12-13, p. 305. 1897.

Papin et Stevenin. — L'identification du meningocoque chez les porteurs de germes. *La Presse Médicale*, 15 Août 1918. N° 40, page 423.

Parker, Hitchkens, George Hanner. — Studies on antibacterial serum. A stable bacterial antigen with special references. *Journ. of Immunology*, t. 1, Août 1916, p. 355.

Parsche. — Report on a case of gonorrheal arthrites treated with antigonococcic serum. *Buffalo med Journ.*, 1910, t. LXVII, p. 434.

Plumer. — An interesting case of gonorrheal arthritis treated with serum. *Vermont. month Journ.*, 1909, XV, p. 71.

Poloubogatoff. — De l'emploi du sérum antigonococcique dans les affections génitales de la femme. *Akomsch jensk. bolezmei*, t. XXVI, n° 12, Décembre 1911, p. 1575.

Pompeani. — Toxine et antitoxine du gonocoque. *Thèse de Paris*, 1898.

Raphaël (A.). — De l'immunité antipneumococcique. *Thèse de Paris*, 1913.

Rosenthal. — Clinical notes on gonorrheal cases treated with serum. *Atlanta Journ. med*, 1909, XI, p. 635.

Rogers and Tory. — The treatment of gonorrheal infection by a specific antiserum. *Journ. of the americ. med. Assoc.*, 1906, n° 4, p. 263, vol. 48 et 14 Septembre 1907, p. 918, vol. 49.

Salles. — Sérothérapie et vaccinothérapie antigonococcique. *Thèse de Lyon*, 1913.

Sée. — Le gonocoque, *Thèse de Paris*, 1896.

Schiele und Dorbeck. — En Fall von endocarditis gonococcica erfolgereicht mit injectionen von gonokokken serum behandelt. *St-Petersb. med Woch*, 1910, p. 603. *Centralblatt fur Bakt.*, 16 Mai 1911, Bd. 49 n° 10, p. 313.

Scholtz. — Beitrage zur Biologie der Gonococcus. *Arch. fur Derm. und Syph.*, Bd. 49, H. 1.

Stellwagen. — Studien uber gonococcus. *Wien. klin Woch.*, 1893, n° 34, p. 519.

Steinschneider. — Zur Differenzierung der Gonokokken. *Berlin. klin Woch.*, 1890, n° 26, p. 610.

Swinburn (G.-K.). — Antigonococcic serum and antigonococcic vaccine. *Americ Journal of urol.*, 15 Août 1910, n° 13, p. 387. Observations with the Rogers Tory antigonococcic serum. *Med record N. Y.*, LXXVI, p. 687, 7 Mai 1909, n° 21.

Schmidt (Chicago). — Application of antigonococcic serotherapy to the complications of blenhorroe. *Therapeutic gazette*, Philadelphie, 15 Septembre 1909, p. 609, n° 38

Thomas. — State of Therapy by antigonococcic serum Gonococus bacteria and pyocianeus bacterium. *The Journ. of the americ. med. Assoc.*, 22 Janvier 1910, LIV, p. 362, n°4.

Thomson. — New culture medium for Gonococcus. *Brit. med. Journ.*, 30 Juin 1917, p. 869, n° 29.

Tory. — An antigonococcic effective serum in the treatment of gonorrheal rhumatism. *The Journ. of the americ. med. Assoc.*, XLVI, 1906, n° 4.

Uhle and Mac Kinney. — Clinical observation on antigonococcic serum. *The Journ. of the americ. med. Assoc.*, 7 Janvier 1908, vol. LI, p. 606, n° 2.

Waeber (P.). — Zur Frage der Serumbehandlung der weibliche Gonorrhoe. *Korrespondenz blatt fur Schweitzer Aertze*, t. XLII, 21 Juin 1913, n° 25, p. 769.

Vannini. — Serum Behandhung der gonorrhoe. *Id*, p. 1263, n° 40, 4 Octobre 1913.

Wassermann. — Ueber gonokokken kultur und gonokokken Gift., *Berl. klin. Woch.*, 7 Août 1897, n° 32, p. 1480.

Wherry (M.-B.) and Wollemer. — On a rapid method of cultwating the gonococcus. *Lancet Clin.*, 1er Août 1916.

Wilborltz. — Zur Biologie der gonokokken. *Centralblatt fur Bakt.*, Bd. 31, n° 4, p. 121.

Wertheim. — Zur Kenntniss der gonokokken. *Wiener klin. Woch.*, 1891, n° 16, 5 Mai, p. 643.

Wright. — Studies on immunisation. *London Archibald Constable, 1909.* The Lancet, 26 Janvier 1918 et 15 Juin 1918.

Ziegler. — Report of 3 cases treated with antigonococcic serun. *Med. record N. Y.*, t. V, n° 16, p. 674, vol. 78, 8 Mai 1910.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE 7

Etude générale de l'infection gonococcique 19

L'infection gonococcique expérimentale 27

Le sérum antigonococcique (préparation et titrage) 57

Sérothérapie du rhumatisme blennorragique. 89

Traitement des autres localisations de la blennorragie. . . 111

CONCLUSIONS. 123

BIBLIOGRAPHIE 127

Coulommiers. — Imp. Dessaint et C^ie^, 41, rue de Melun.